

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-510180

(43) 公表日 平成11年(1999) 9月7日

(51) IntCl.⁸

識別記号

F I

C 0 7 D 471/04

1 0 7

C 0 7 D 471/04

1 0 7 Z

A 6 1 K 31/00

6 0 1

A 6 1 K 31/00

6 0 1

6 0 6

6 0 6

6 0 7

6 0 7

6 1 1

6 1 1 A

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-508210

(86) (22) 出願日 平成8年(1996) 7月30日

(85) 翻訳文提出日 平成10年(1998) 1月13日

(86) 国際出願番号 P C T / G B 9 6 / 0 1 8 4 9

(87) 国際公開番号 W O 9 7 / 0 6 1 6 7

(87) 国際公開日 平成9年(1997) 2月20日

(31) 優先権主張番号 9 5 1 6 1 1 5 . 4

(32) 優先日 1995年8月5日

(33) 優先権主張国 イギリス (G B)

(31) 優先権主張番号 9 6 0 8 5 9 2 . 3

(32) 優先日 1996年4月24日

(33) 優先権主張国 イギリス (G B)

(71) 出願人 プリティッシュ バイオテック ファーマ
シューティカルズ リミテッドイギリス国、オーエックス4 5エルワイ
オックスフォード、カウリー、ウォトリ
ントン ロード (番地なし)

(72) 発明者 アイズコフ アンドリユー ポール

イギリス国、オーエックス4 5エルワイ
オックスフォード、カウリー、ウォトリ
ントン ロード (番地なし) プリティッシ
ュ バイオテック ファーマシューティカ
ルズ リミテッド

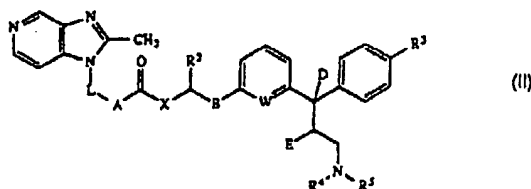
(74) 代理人 弁理士 野河 信太郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イミダゾピリジン誘導体

(57) 【要約】

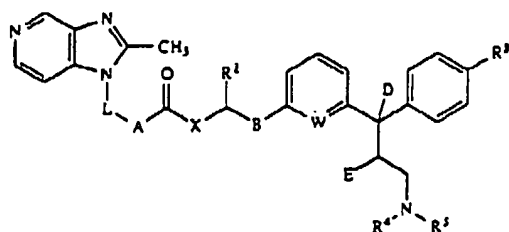
* * 式 (II)

[式中L、A、X、B、R²、R³、W、D、E、R⁴、R⁵は明
細書に定義のとおりである] の化合物は、二重ヒスタミ

ン塩であり、PAFレセプターのアンタゴニストである。

【特許請求の範囲】

1. 式 (II)



(II)

【式中、L及びAは、(i)Lが、6までの炭素原子を有する非分枝状の飽和もしくは不飽和の二価の炭化水素鎖を示し、Aが結合手を示すか、又は(ii)Lが結合手か-C_H₂-を示し、AがC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、シアノ、ハロゲンもしくはC₁-C₆アルコキシで置換されてもよい二価の1,4-フェニレン基を示すようなものであり、

Xは、(a)-O-、又は(b)-N(R¹)- |R¹は、水素、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル又は5～7員の非芳香族複素環を示し、そのいずれもが1以上のC₁-C₆アルキル、-(C=O)O(C₁-C₆アルキル)、-COOH又はフェニル基で置換されてもよい|を示し、

R²は、水素、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル又は1以上のC₁-C₆アルキル、-(C=O)O(C₁-C₆アルキル)、-COOHもしくはフェニル基で置換されてもよい5～7員の非芳香族複素環を示し、

Bは、結合手か、炭素原子か3までの直鎖又は分枝鎖の飽和

もしくは不飽和の二価の炭化水素を示し、

R³は、水素、C₁-C₆アルキル、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル又はC₁-C₆アルコキシを示し、

Wは、-N=又は-C=を示し、

Dが水素又はヒドロキシルを示し、かつEが水素を示すか、又はDとEがともに-C=C-を示し、

R⁴及びR⁵は、個々にC₁-C₆アルキルか、それらが結合する窒素原子とともに、R

¹と^{R4}が結合する窒素以外の1以上のヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員の非芳香族複素環を形成する]

の化合物又は医薬的もしくは獣医学的に受容なそれらの酸付加塩、溶媒和物又は水和物。

2. Lが1,2-エチレン又は1,3-プロピレンで、Aが結合手である請求項1に記載の化合物。

3. Lが $-\text{CH}_2-$ で、Aが1,4-フェニレン、3-フルオロ-1,4-フェニレン又は3-メトキシ-1,4-フェニレンである請求項1に記載の化合物。

4. Xが $-\text{N}(\text{R}^1)-$ を示し、 R^1 は水素、シクロプロピル、シクロペンチル、3,5-ジメチルシクロヘキシ-1-イル、3-メチルブチ-1-イル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ペンチル、*n*-ノニル、2-エチルカルボキシレート-3-メチルブチ-1-イル、ベンジル又はテトラヒドロピラニルを示す前記の請求項いずれか1つに記載の化合物。

5. Xが $-\text{N}(\text{R}^1)-$ を示し、 R^1 はシクロヘキシル、メチル又はエチルを示す請求項1～3いずれか1つに記載の化合物。

6. R^2 が水素を示す前記の請求項いずれか1つに記載の化合物。

7. Bが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 又は $-\text{CH}=\text{CH}\text{CH}_2-$ を示す前記の請求項いずれか1つに記載の化合物。

8. Bが $-\text{CH}=\text{CH}-$ (トランス) を示す請求項1～6いずれか1つに記載の化合物。

9. R^3 が、水素、 C_1-C_4 アルキル又はハロゲンを示す前記の請求項いずれか1つに記載の化合物。

10. R^3 がメチルを示す請求項1～9いずれか1つに記載の化合物。

11. Wが $-\text{N}=\text{N}-$ を示す前記の請求項いずれか1つに記載の化合物。

12. DとEがともに $-\text{C}=\text{C}-$ を示す前記の請求項いずれか1つに記載の化合物。

13. R^4 及び R^5 が、ともに基 $-(\text{CH}_2)_m-$ (m は5又は6)を示す前記の請求項いずれか1つに記載の化合物。

14. R^4 及び R^5 が、ともに基 $-(\text{CH}_2)_m-$ (m は4)を示す請求項1～12いずれか

1つに記載の化合物。

15. Lが $-CH_2-$ であり、Aが1,4-フェニレン、3-フルオロ-1,4-フェニレン又は3-メトキシ-1,4-フェニレンであり、Xが $-N(R^1)-$ を示し、 R^1 はシクロヘキシル、メチル又はエチルであり、 R^2 が水素であり、Bが $-CH=CH-$ (トランス) であり、 R^3 がメチル

であり、Wが $-N=$ であり、DとEがともに $-C=C-$ を示し、かつ R^4 及び R^5 がともに基 $-(C_6H_5)_m-$ (m は4) を示す請求項1に記載の化合物又は医薬的もしくは獣医学的に受容なそれらの酸付加塩、溶媒和物又は水和物。

16. N-シクロヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-(E)-{3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2-エニル}-ベンズアミド又は医薬的もしくは獣医学的に受容なそれらの酸付加塩、溶媒和物又は水和物。

17. N-エチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-(E)-{3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル}-ベンズアミド又は医薬的もしくは獣医学的に受容なそれらの酸付加塩、溶媒和物又は水和物。

18. 4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]プロパ-2E-エニルエステル、

4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]プロピルエステル、

N-メチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-{3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル}

-ベンズアミド、

4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-{3-[6-(3-ピロリ

ジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル}-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル
| -ベンズアミド、

N-(3-メチル-ブチ-1-イル)-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド、

N-イソ-ブチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド、

N-シクロペンチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド、

N-(R,S)sec-ブチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド、

N-tert-ブチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド、

N-3,5-ジメチルシクロヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド、

N-イソ-プロピル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド、

(S)-4-メチル-2-([4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-ベンゾイル]- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -アミノ)-ペンタン酸エチルエステル、

N-ベンジル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]

-プロパ-2E-エニル| -ベンズアミド、

N-プロピル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル| -ベンズアミド、

N-シクロヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロピル| -ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル| -ベンズアミド、

(R,S)-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]ブチ-3E-エン-2-イルエステル、

N-シクロヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-p-クロロフェニル} -プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル| -ベンズアミド、

N-4-テトラヒドロピラニル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル| -ベンズアミド、

N-ブチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル| -ベンズアミド、

N-ペンチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル| -ベンズアミド、

N-ノニル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-

プロブ-2E-エニル| -ベンズアミド、

N-ヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロブ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロブ-2E-エニル| -ベンズアミド、

N-メチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロブ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロブ-2E-エニル| -ベンズアミド、

(R,S)-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸(E)-1-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロブ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]ヘキシ-1E-エン-3-イルエステル、

N-エチル-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロブ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロブ-2E-エニル| -3-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-プロピルアミド、

N-シクロヘキシル-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロブ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロブ-2E-エニル| -4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-ブチルアミド、

N-シクロヘキシル-3-フルオロ-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロブ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロブ-2E-エニル| -ベンズアミド、

N-シクロヘキシル-3-メトキシ-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロブ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロブ-2E-エニル| -ベンズアミド、

からなる群から選択される化合物及び医薬的もしくは獣医学的に受容なそれらの酸付加塩、溶媒和物又は水和物。

19. 前述の請求項のいずれか1つに記載の化合物と医薬的もしくは獣医学的に受容な担体からなる医薬もしくは獣医用組成物。

20. 経口投与に用いられる請求項19に記載の組成物。

21. 請求項1～18のいずれか1つに記載の化合物の有効量を投与することか

らなる、ヒトを含む哺乳類におけるヒスタミン及び／又はPAFにより媒介される疾患もしくは症状の管理（治療又は予防を意味する）方法。

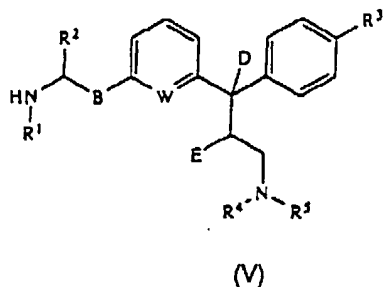
22. ヒト又は獣医用医薬、特にヒスタミン及び／又はPAFにより媒介される疾患もしくは症状の管理（治療又は予防を意味する）での使用のための請求項1～18のいずれか1つに記載の化合物。

23. ヒスタミン及び／又はPAFにより媒介される疾患もしくは症状の管理（治療又は予防を意味する）用薬剤の製造におけ

る請求項1～18のいずれか1つに記載の化合物の使用。

24. 疾患又は症状が、低血圧、血小板減少、気管支収縮、循環系ショック、血管透過増大（浮腫／紅斑）、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、喘息、皮膚炎、乾癬、じんましん、過敏性ショック、結膜炎、そう痒、炎症性腸疾患及び大腸炎である請求項21に記載の方法、請求項22に記載の使用のための化合物又は請求項23に記載の使用。

25. X が $-N(R^1)-$ を示す請求項1に記載の化合物の製造に有用な式(V)



〔式中、 R^1 、 R^2 、 B 、 W 、 D 、 E 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は請求項1に定義のとおり〕の中間体。

26. R^1 がシクロヘキシル、メチル又はエチルであり、 R^2 が水素であり、 B が $-CH=CH-$ （トランス）であり、 R^3 がメチルであり、 W が $-N-$ であり、 D と E がともに $-C=C-$ を示し、かつ R^4 及び R^5 がともに基 $-(CH_2)_m-$ （ m は4）を示す請求項1に記載の中間体。

27. メチル {3-(6-[3-ピロリジノ-1-{4-トリル}-プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル}-アミン、

エチル {3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-

エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -アミン、又は

シクロヘキシル- {3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-
ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -アミンである請求項26に記載の中間体

。

【発明の詳細な説明】

イミダゾピリジン誘導体

この発明は、二重ヒスタミン(H_1)で、血小板活性化因子(PAF)レセプターのアンタゴニストである化合物、このような化合物を含有する治療用組成物及びそれらの製造方法に関する。

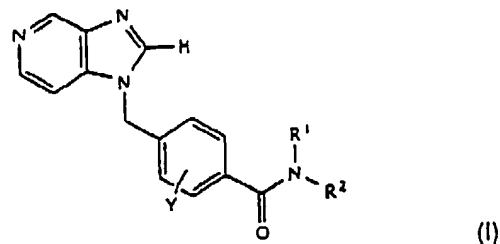
発明の背景

様々な構造タイプの有効な H_1 レセプターのアンタゴニストが公知で、少なくとも一部がヒスタミンの放出で媒介されるアレルギー性鼻炎及びアレルギー性の皮膚症状のような炎症性症状の兆候の治療に有用である。しかしながら、ヒスタミンの放出が原因となるこのような症状では、 H_1 レセプターのアンタゴニストのみの治療で阻害されずに作用する他の機構があり得る。例えば、PAFは、細胞膜から直接放出され、標的細胞にある範囲の有効かつ特異的な作用を媒介し、その結果、低血圧、血小板減少、気管支収縮、循環系ショック、血管透過増大（浮腫／紅斑）及び下部気道中の炎症細胞の蓄積を含む広範囲の生理反応を生じる。

したがって、ヒスタミンとPAFの放出で媒介される症状の治療を改善するために、二重 H_1 とPAFレセプターのアンタゴニスト活性を有する薬剤が必要である。このような症状は、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、喘息、皮膚炎、乾癬、じんま疹、過敏症ショック症、結膜炎、そう痒、炎症性腸疾患及び大腸炎を含む。

む。

ヨーロッパ特許明細書EP-B-404797号(G.D.Searle)は、一般式(I)



[式中Y、 R^1 及び R^2 は公報に定義のとおりである]

の一連のPAFレセプターのアンタゴニストをクレームしている。

国際特許出願WO-A-92/03423号（ブリティッシュバイオテクノロジー）及びWO-

A-9516687号及び米国特許5180724号（ブリティッシュバイオテクノロジー）は、PAFレセプターの有効なアンタゴニストである2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン基を結合している一連の化合物を開示している。

米国特許2712020号（プロウウェルカム）及びヨーロッパ特許出願EP-A-085959号ならびにEP-A-133534号（ウェルカムファウンデーション）は、有効なH₁レセプターのアンタゴニストである化合物を開示している。

国際特許出願WO-A-92/14734号（ファイザー）、WO-A-92/00293号（シェリング）、WO-A-89/10363号（シェリング）、WO-A-93/20080号（シェリング）、WO-93/20063号（シェリング）、WO-A-93/23400号（シェリング）、WO-A-93/02081号（シェリング）、WO-A-94/08581号（東レ）、ヨーロッパ特許出願EP-A-515158号（シェリング）、EP-A-463873号（三共）、

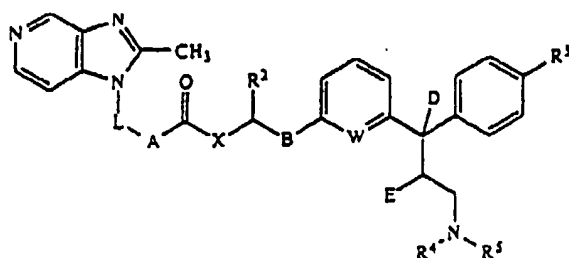
EP-A-549364号（三共）、EP-A-577957号（ユリア）及び日本特許公開第4-226993号（吉富）は、すべてヒスタミン(H₁)及びPAFレセプターのアンタゴニスト活性をともに有する化合物を開示している。

発明の要旨

本発明は、WO-A-92/03423号ならびにUS 5180724号の有効なPAFレセプターのアンタゴニストの幾つかの構造的な特徴及び例えばUS 2712020号のH₁レセプターのアンタゴニストの構造的な特徴を有し、H₁ PAFレセプターのアンタゴニスト活性の所望のバランスを生じるような方法で単一分子に結合する一群の化合物を入手可能にするものである。さらに、このような化合物で、ヒスタミンフラグメントの構造的な特徴が、PAFレセプターに対する高親和性の提供にも重要であることを示すものである。

発明の詳細な説明

本発明によれば、式 (II)



(II)

[式中、L及びAは、(i)Lが、6までの炭素原子を有する非分枝状の飽和もしくは不飽和の二価の炭化水素鎖を示し、Aが結

合手を示すか、又は(ii)Lが結合手が $-\text{CH}_2-$ を示し、Aが C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、シアノ、ハロゲンもしくは C_1-C_6 アルコキシで置換されてもよい二価の1,4-フェニレン基を示すようなものであり、

Xは、(a)-O-、又は(b)-N(R¹)- |R¹は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル又は5～7員の非芳香族複素環を示し、そのいずれもが1以上の C_1-C_6 アルキル、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{COOH}$ 又はフェニル基で置換されてもよい]を示し、

R²は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル又は1以上の C_1-C_6 アルキル、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{COOH}$ もしくはフェニル基で置換されてもよい5～7員の非芳香族複素環を示し、

Bは、結合手か、炭素原子が3までの直鎖又は分枝鎖の飽和もしくは不飽和の二価の炭化水素を示し、

R³は、水素、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル又は C_1-C_6 アルコキシを示し、

Wは、 $-\text{N}=\text{C}-$ 又は $-\text{C}=\text{C}-$ を示し、

Dが水素又はヒドロキシルを示し、かつEが水素を示すか、又はDとEがともに $-\text{C}=\text{C}-$ を示し、

R⁴及びR⁵は、個々に C_1-C_6 アルキルか、それらが結合する窒素原子とともに、R³とR⁴が結合する窒素以外の1以上のヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員の

非芳香族複素環を形成する]

の化合物又は医薬的もしくは獣医学的に受容なそれらの酸付加塩、溶媒和物又は水和物が提供される。

以降のこの明細書で断らないかぎり、用語‘化合物’は、‘塩’、‘溶媒和物’又は‘水和物’を含む。

ここで用いられる用語‘ハロゲン’又はその略語‘ハロ’は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

ここで用いられる用語‘ C_1-C_6 アルキル’又は‘炭素原子が6までの飽和炭化水素鎖’は、1～6の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル分子を意味し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル及びヘキシルを含む。炭素原子が6までの二価の飽和炭化水素鎖は、2つの非化合原子価を有するアルキル分子であり、例えば1,2-エチレン、1,3-プロピレン、1,4-ブチレン、1,5-ペンチレン及び1,6-ヘキシレンを含む。

用語‘ C_2-C_6 アルケニル’は2～6の炭素原子を有し、さらに適用可能なシスもしくはトランスどちらかの立体化学の二重結合を一つ有する直鎖又は分枝鎖のアルケニル分子を意味する。この用語は、例えばビニル、1-プロペニル、1-ならびに2-ブテニル及び2-メチル-2-プロペニルを含む。

ここで用いられる用語‘ C_2-C_6 アルキニル’は2～6の炭素原子を有し、さらに三重結合を1つ有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素基を意味する。例えばこの用語は、エチニル、1-プロピニル、1-ならびに2-ブチニル、2-メチル-2-プロピニル、2-ペ

ンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル及び5-ヘキシニルを含む。

用語‘炭素原子が6までの不飽和炭化水素鎖’は、直鎖又は分枝鎖の C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニル分子を意味し、炭素が6までの二価の不飽和炭化水素鎖は、2つの非化合原子価を有する C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アル

キニル分子であり、例えば1,2-エチニレン、1,3-プロプ-1-エニレン、1,3-プロプ-2-エニレン、1,2-エチニレン、1,3-プロプ-1-イニレン、1,3-プロプ-2-イニレンを含む。

ここで用いられる用語 ' C_3-C_8 シクロアルキル' は、3～8の炭素原子を有する脂環式基を意味する。このようなシクロアルキル基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルがある。

ここで用いられる用語 '5～7員の非芳香族複素環' はヘテロ原子がO、S及びNから選択される5～7員環の原子を有する非芳香族の単環の複素環基を意味する。このような例としてモルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフランニル、ジヒドロフランニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ジオキサニル、オキサチオラニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピラニル、ジオキサニル、ジチアニル、オキサチアニル及びピペラジニルがある。

ここで用いられる用語 '二価のフェニレン' 基は、環の2つ

の炭素が非化合原子価を有するベンゼン環を意味する。

この発明の化合物は、1以上の不斎炭素原子を含むことができ、(不斎炭素原子が1つの場合に) 一对のエナンチオマー、又は(不斎炭素原子が1以上の場合に) それぞれが各キラル中心に適切なR又はS立体化学を有する2つのエナンチオマーからなるジアステレオイソマーのどちらかを生じる。本発明は、このようなエナンチオマー及びジアステレオイソマー及びそれらの混合物すべてを含む。

用語 '医薬的又は獣医学的に受容な酸付加塩' は、アニオンが一般的にヒト又は動物の消化に適切であると考えられる酸と式(I)の化合物を接触させて製造される塩を意味する。

医薬的及び/又は獣医学的に受容な酸付加塩の例は、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、メシレート、安息香酸塩、トシレート及び酒石酸塩を含む。

式(II)の化合物は、個々の又はいずれかの相容性の組合せの化合物を含む：
L及びAは、(i)Lが C_1-C_6 アルキレン基を示し、かつAが結合手を示すか、又は(i)

i) Lが結合手が $-\text{CH}_2-$ を示し、Aが C_1-C_6 アルキル、ハロゲン又は C_1-C_6 アルコキシで置換されてもよい二価の1,4-フェニレン基を示すようなものである。(i)の場合の例では、Lが1,2-エチレン又は1,3-プロピレンで、Aが結合手である。(ii)の場合の例は、Lが結合手、好ましくは $-\text{CH}_2-$ で、Aが1,4-フェニレン、3-フルオロ-1,4-フェニレン

又は3-メトキシ-1,4-フェニレンである場合を含む。

Xは(a)-O-、又は(b)- $\text{N}(\text{R}^1)-$ を示し、 R^1 は、水素、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、3,5-ジメチルシクロヘキシ-1-イル、メチル、エチル、3-メチルブチ-1-イル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ペンチル、*n*-ノニル、2-エチルカルボキシレート-3-メチルブチ-1-イル、ベンジル又はテトラヒドロピラニルを示す。好ましいXは、 R^1 がシクロヘキシル、メチル又はエチルの $-\text{N}(\text{R}^1)-$ である。

R^2 は、水素又は C_1-C_6 アルキル、例えばメチルを示す。好ましい R^2 は、水素である。

Bは、2又は3の炭素原子を有する直鎖の飽和又はモノ不飽和の二価の炭化水素鎖を示し、例えば $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 又は $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ がある。Bが直鎖の C_2 又は C_3 の二価のアルケニル基である場合には、二重結合は、トランスの立体配置を有することが好ましい。もっとも好ましいのは $-\text{CH}=\text{CH}-$ (トランス) である。

R^3 は、水素、 C_1-C_6 アルキル (例えばメチル) 又はハロゲン (例えば塩素) を示す。好ましいのはメチルである。

Wは $-\text{N}=\text{N}-$ を示し、

DとEはともに $-\text{C}=\text{C}-$ を示し、

R^4 及び R^5 は、個々に C_1-C_6 アルキルか、ともに基 $-(\text{CH}_2)_m-$ (m は5、6又は好ましくは4) を示す。

PAFと H_2 レセプターアンタゴニスト活性の組合せ及びその経

口投与後の活性に現在特に好ましい本発明の化合物は、*N*-シクロヘキシル-4-(1H

-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド及びその塩、水和物ならびに溶媒和物である。

本発明の別の好ましい化合物は、N-エチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド及びそれらの塩、水和物ならびに溶媒和物である。

本発明のさらなる特異的な化合物は、

4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル) ベンゾ酸3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]プロプ-2E-エニルエステル、

4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]プロピルエステル、

N-メチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド、

4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド、

N-(3-メチル-ブチ-1-イル)-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド、

N-イソ-ブチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド、

N-シクロペンチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-

イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド、
 N-(R,S)sec-ブチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-
 {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-
 イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド、
 N-tert-ブチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-
 [6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル
]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド、
 N-3,5-ジメチルシクロヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イ
 ルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)
 -ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド、

 N-イソ-プロピル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {
 3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イ
 ル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド、
 (S)-4-メチル-2-([4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-ベ
 ンゾイル]- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-
 ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -アミノ)-ペンタン酸エチルエステル、
 N-ベンジル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-
 (3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-
 プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド、
 N-プロピル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-
 (3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-
 プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド、
 N-シクロヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-
 {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-
 イル]-プロピル} -ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-
 {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-
 イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド、

(R,S)-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸 3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]ブチ-3E-エン-2-イルエステル、

N-シクロヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-p-クロロフェニル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド、

N-4-テトラヒドロピラニル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド、

N-ブチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド、

N-ペンチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド、

N-ノニル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド、

N-ヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド、

N-メチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド、

(R,S)-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸(E)-1-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]ヘキシ-1E-エン-3-イルエステル、

N-エチル-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-

ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル}-3-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-プロピルアミド、

N-シクロヘキシル-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-ブチルアミド、

N-シクロヘキシル-3-フルオロ-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド、

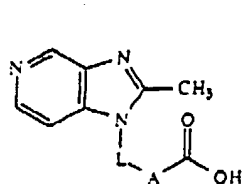
N-シクロヘキシル-3-メトキシ-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド、

及びそれらの塩、水和物ならびに溶媒和物である。

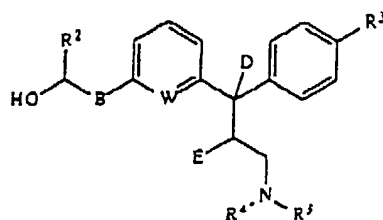
一般式 (II) の本発明の化合物は、有機合成の標準技術により製造することができる。

方法 1

Xが-Oを示す本発明の化合物は、式 (III) の酸を式 (IV) のアルコール



(III)



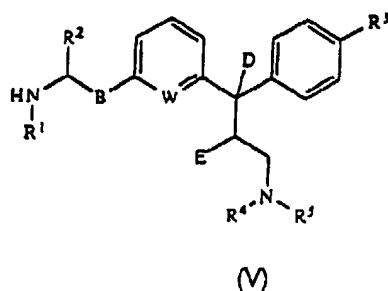
(IV)

[式中L、A、R²、B、W、D、E、R³、R⁴及びR⁵は式 (II) に定義のとおりである]でエステル化して製造できる。エステル化は、カルボジイミド縮合剤 (例えばN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチル-カルボジイミド) の存在下で行ってもよい。選択的に、酸 (III) の活性誘導体は、酸塩化物又はペンタフルオロフェニルエステルのようなエステル化に用いることができる。

方法 2

Xが $-N(R^1)-$ を示す本発明の化合物は、式 (III) の酸を式

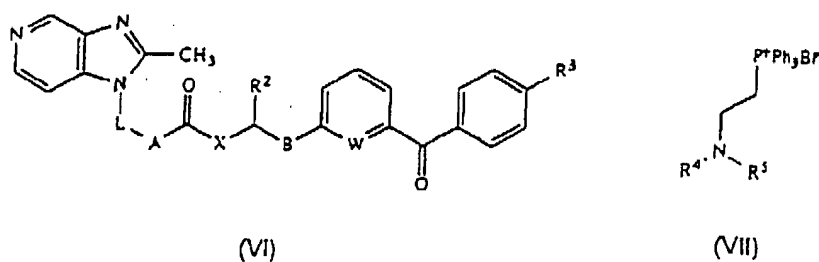
(V) のアミン



[式中、 R^1 、 R^2 、B、W、D、E、 R^3 、 R^4 及び R^5 は式 (II) に定義のとおりである]
 でアミド化して製造することもできる。アミド化は、カルボジイミド縮合剤 (例えば (N)-3-ジメチルアミノプロピル-N'-エチル-カルボジイミド) の存在下又はエステル化には酸 (III) の活性誘導体を用いて行ってもよい。反応は、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾールもしくは1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールを加えて促進させることができる。

方法 3

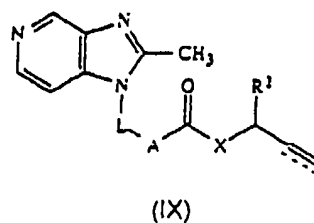
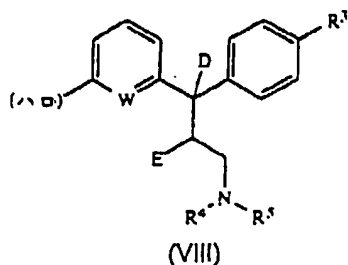
DとEがともに $-C=C-$ である本発明の化合物は、n-ブチルリチウムのような強塩と式 (VII) のホスホニウム塩との処理で形成するウィッティング(Wittig)試薬と式 (VI) のケトン



[式中、L、A、 R^2 、B、X、W、 R^3 、 R^4 及び R^5 は式 (II) に定義のとおりである]
 との反応で製造できる。この反応は、トルエンのような適切な溶媒の存在下で行うことができる。

方法 4

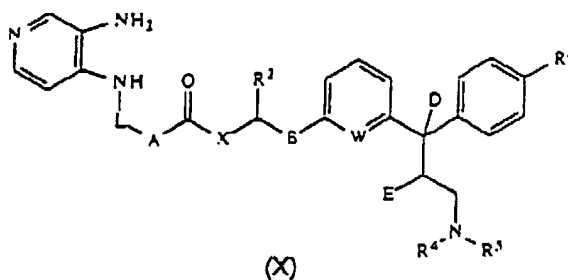
Bがアルケニルもしくはアルキニル基を示す本発明の化合物は、式 (VIII) のハライドと式 (IX) の不飽和化合物



[式中L、A、R²、X、W、D、E、R³、R⁴及びR⁵は式 (II) に定義のとおりであり、「ハロ」はヨウ素ならびに臭素が好ましい] の架橋結合反応を触媒するパラジウムで製造することができる。好ましい触媒は、Pd(OAc)₂、Pd(OAc)₂/PPh₃などのようなパラジウム (II) 触媒である。結合反応は、DMF又はジメトキシエタンのような適切な溶媒で、かつ約80~160℃の高温で行ってもよい。

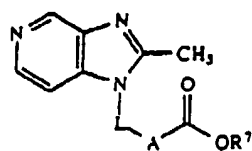
方法5

また、式 (II) の本発明の化合物は、酢酸又はその誘導体と式 (X) のジアミノ化合物



[式中L、A、X、R²、B、W、D、E、R³、R⁴及びR⁵は式 (II) に記載のとおりである] との反応からなる方法で製造できる。この反応は、WO-A-92/03423号に以前に記載の反応と類似している。

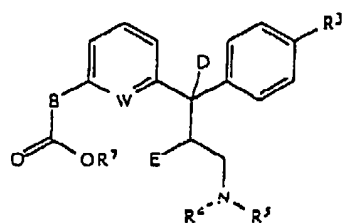
式 (III) の原料のカルボン酸は、それぞれ酸性塩もしくは塩基性塩を生じる式 (XI)



(XI)

[式中LとAは式(II)に定義のとおりであり、かつ R^7 は C_1-C_6 アルキル又はベンジルである]の相当するエステルの酸性もしくは塩基性加水分解のどちらかで製造することができる。式(XI)のエステルは、例えばWO-A-93/16075号(ブリティッシュバイオテクノロジー)、WO-A-90/11280号(ファイザー)及びWO-A-92/14734号(ファイザー)の文献に記載されているように製造できる。

式(IV)のアルコールは、ジイソブチルアルミニウムハライドのような還元剤の存在下の式(XII)のエステル

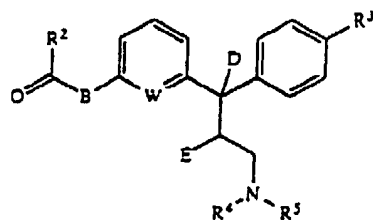


(XII)

[式中B、W、D、E、 R^3 、 R^4 及び R^5 は式(II)に定義のとおりであり、かつ R^7 は式(XI)に定義される]の還元により製造することもできる。

式(XII)のエステルは、例えばEP-085959-A2号(ウェルカム)の文献に記載のものと類似した方法を用いて製造することができる。

式(V)のアミンは、二酸化マンガンのような酸化剤で式(IV)のアルコールを式(XIII)



(XIII)

のアルデヒドもしくはケトンに酸化し、次いで式(XIV)



(XIV)

[式中、 R^1 、 R^2 、B、W、D、E、 R^3 、 R^4 及び R^5 は式(II)に定義のとおりである]のアミンで還元アミノ化して製造することもできる。還元アミノ化は、メタノールのような適切な溶媒、又は水素気下のパラジウム触媒の存在下の水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤により促進することができる。

上述のとおり、本発明は、所望のバランスの H_1 とPAFアンタゴニスト活性を有する一群の化合物を入手可能にするものである。

したがって、別の態様において、本発明は、

(i)上記式(II)に定義する化合物又は医薬的に受容なその塩

の有効量を哺乳類に投与することからなる、哺乳類、特にヒトにおけるヒスタミン及び／又はPAFにより媒介される疾患もしくは症状の管理（治療又は予防を意味する）方法、及び

(ii)ヒト又は獣医用医薬、特にヒスタミン及び／又はPAFにより媒介される疾患もしくは症状の管理（治療又は予防を意味する）での使用のための式(II)に定義する化合物、及び

(iii)ヒスタミン及び／又はPAFにより媒介される疾患もしくは症状の管理（治療又は予防を意味する）用薬剤の製造における式(II)に定義する化合物の使用に関する。

両方の剤がおそらく関与する場合を除いてヒスタミン及び／又はPAFにより媒介される疾患もしくは症状は、低血圧、血小板減少、気管支収縮、循環系ショック、透過性血管増大（浮腫／紅斑）、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、喘息、皮膚炎、乾癬、じんましん、過敏性ショック、結膜炎、そう痒、炎症性腸疾患及び大腸炎を含む。

本発明のさらなる態様によれば、一般式(II)の化合物と医薬的及び／又は獣

医学的に受容な担体からなる医薬又は獣医用組成物が提供される。一般式 (II) の1以上の化合物は、1以上の非毒性の医薬的及び／又は獣医学的に受容な担体及び／又は希釈剤及び／又はアジュバント、及び所望の他の活性成分と組合わせて存在することができる。一般式 (II) の化合物を含む医薬組成物は、例えば錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性又は油性の懸濁剤、分散性粉末剤又は顆粒剤、乳濁剤、硬又は軟カ

プセル剤又はシロップ又はエリキシルのような経口使用に適切な形態であってもよい。

経口用組成物は、医薬組成物の製造について当該分野で公知の方法のいずれで製造してもよく、このような組成物は、医薬的に優れかつ嗜好性にあった製剤を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤ならびに保存剤からなる群から選択される1以上の剤を含むことができる。錠剤は、その製造に適切な非毒性の医薬的に受容な賦形剤と混合した活性成分を含む。これらの賦形剤は、例えば不活性希釈剤（炭酸カルシウム塩、炭酸ナトリウム塩、ラクトース、リン酸カルシウム塩又はリン酸ナトリウム塩）、晶化剤ならびに崩壊剤（トウモロコシ澱粉又はアルギン酸）、結合剤（例えば澱粉、ゼラチン又はアラビアゴム）、及び潤滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルク）であってもよい。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、又は胃腸系での崩壊ならびに吸収を遅らす公知の技術でコーティングされてもよく、このためにより長い期間作用を維持する。例えば、グリセリルモノステアリン酸又はグリセリルジステアレートのような物質を遅延に用いてもよい。

経口用組成物は、活性成分が不活性固体の希釈剤（例えばカルシウム炭酸塩、カルシウムリン酸塩もしくはカオリン）と混合している硬ゼラチンカプセル、又は活性成分が水又は油性媒体（例えば落花生油、液体パラフィンもしくはオリーブ油）と混合している軟ゼラチンカプセルとして提供されてもよい。

水性懸濁剤は、水性懸濁剤の製造に適切な賦形剤と混合した

活性物質を含む。このような賦形剤は、懸濁剤、例えばカルボキシメチルセルロ

ースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントガムならびにアラビアゴムであり、分散剤又は湿潤剤は、天然に存在するリン脂質（例えばレシチン）又は脂肪酸と酸化アルキレンの縮合生成物（例えばポリオキシエチレンステアレート）又は長鎖脂肪族アルコールと酸化エチレンの縮合生成物（例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール）、又は脂肪酸から誘導される部分エステルと酸化エチレンの縮合生成物及びヘキシトール（例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート）又は脂肪酸から誘導される部分エステルと酸化エチレンの縮合生成物及びヘキシトール無水物（例えばポリエチレンソルビタンモノオレエート）である。水性懸濁剤は、1以上の保存剤（例えばエチル又はn-プロピル p-ヒドロキシベンゾエート）、1以上の着色剤、1以上の着香剤及び1以上の甘味剤（例えばショ糖又はサッカリン）を含むことができる。

油性懸濁剤は、植物油（例えば落花生油、オリーブ油、ごま油又はココナッツ油又は液体パラフィンのような鉱油）に活性成分を懸濁して製剤にすることができる。油性懸濁剤は、粘稠剤（例えばミツロウ、硬パラフィン又はセチルアルコール）を含んでいてもよい。上述したような甘味剤及び着香剤は、経口製剤に嗜好性を与えるために加えることができる。これらの組成物は、アスコルビン酸のような抗酸化剤を添加して保存する

ことができる。

水の添加による水性懸濁剤の製造に適切な分散性粉末剤及び顆粒剤は、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤及び1以上の保存剤と混合した活性成分を提供する。適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、既述したもので例示される。また、さらなる賦形剤、例えば甘味剤、着香剤及び着色剤が、存在することができる。

本発明の医薬組成物は、O/Wエマルジョンの形態であってもよい。油相は、植物油（例えばオリーブ油又は落花生油）又は鉱油（例えば液体パラフィン）又はこれらの混合物であってもよい。適切な乳化剤は、天然に存在するガム（例えばアラビアゴム又はトラガントガム）、天然に存在するリン脂質（例えば大豆、レシチン及びエステル又は脂肪酸から誘導される部分エステル）及びヘキシトール

ル無水物（例えばソルビタンモノオレエート）及び酸化エチレンと部分エステル
の縮合生成物（例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）であって
もよい。エマルジョンは、甘味剤及び着香剤を含むことができる。

シロップとエリキシルは、甘味剤（例えばグリセロール、プロピレングリコー
ル、ソルビトール又はショ糖）と配合することができる。このような製剤は、粘
滑剤、防腐剤ならびに着香剤及び着色剤を含んでいてもよい。医薬組成物は、無
菌の注射可能な水性又は油性懸濁剤の形態であってもよい。この懸濁剤は、上述
の適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて公知技術により製剤化することが
できる。無菌の注射可能な製剤は、

非毒性かつ非経口性(parentally)の受容な希釈剤又は溶媒の無菌の注射可能な溶
液又は懸濁剤（例えば1,3-ブタンジオール溶液）であってもよい。用いられ得る
受容な賦形剤及び溶媒には、水、リンゲル液及び等張の塩化ナトリウム溶液があ
る。さらに、無菌の不揮発油は、溶媒又は懸濁媒体として従来から用いられてい
る。この目的のために、合成モノ又はジグリセリドを含むいずれかの刺激の少な
い不揮発油を用いることができる。さらに、注射可能な製剤にオレイン酸のよう
な脂肪酸の使用が見いだされている。

本発明の化合物は、薬剤の直腸投与用の座薬の形態で投与することができる。
これらの組成物は、通常で温度で固体で、直腸の温度で液体の適切な非放射性の
賦形剤と薬剤を混合して製造することができ、このために直腸で溶けて薬剤を放
出する。このような物質は、ココアバター及びポリエチレングリコールである。

皮膚に局所的に使用する場合は、本発明の化合物は、クリーム、軟膏、ゼリー
、溶液又は懸濁剤などの形態をとることができる。薬剤として用いられ得るク
リーム又は軟膏製剤は、当該分野で周知の通常製剤であり、例えば英国薬局方
のような製薬学の標準的なテキストに記載されている。

眼に局所的に適用する場合は、本発明の化合物は、適切な無菌水性又は非水性
の賦形剤の溶液又は懸濁剤の形態をとることができる。添加剤、例えば緩衝剤、
酢酸フェニル第二水銀又は硝酸フェニル第二水銀、ベンザルコニウムクロライド
又はクロ

ロヘキシジンのような殺菌剤及び防菌剤含む防腐剤ならびにハイプロメロース(hypromellose)のような粘稠剤を包含していてもよい。

本発明の化合物は、無菌媒体で非経口的に投与することができる。薬剤は、用いられる賦形剤及び縮合剤によって賦形剤に懸濁するか又は溶解させることができる。局部麻酔剤のようなアジュバント、防腐剤及び緩衝剤を賦形剤に溶解させるのが、有利である。

本発明の化合物は、鼻腔又は舌下投与、例えば溶液又は懸濁剤の粉末もしくは点滴薬の形態の医薬活性成分を分散させることができる噴霧剤又はスプレーの投与による呼吸系の治療に用いてもよい。分散性粉末の特性を有する医薬組成物は、活性成分に加えて、室温より低い沸点を有する液体推進剤、及び所望であれば液体又は固体の非イオン性もしくはアニオン性界面活性剤及び／又は希釈剤のようなアジュバントを通常含む。医薬活性成分が溶液にある医薬組成物は、これに加えて適切な推体と、さらに必要であれば別の溶媒及び／又は安定化剤を溶液に含む。推進体の代わりに圧縮空気を用いてもよく、これは適切な圧縮及び増幅装置で必要のように製造することができる。

約0.1mg～約140mg/kg体重/日オーダーの服用レベルが、上記症状の治療に有用である(約0.5mg～約7g/患者/日)。例えば、炎症は、約0.01～50mg化合物/kg体重/日(約1.0mg～約3.5g/患者/日)の投与で有効に治療される。局所投与に用いられる服用量は、当然に治療面積の大きさによる。眼の場

合は、各1回につき薬剤0.1～10mgが代表的である。

一つの服用量を生じる担体物質と組合わさった活性成分の量は、治療される宿主及び投与の特定作用により変化する。例えば、ヒトの経口投与用製剤は、全組成物の約5～95%で変化する適切かつ都合のよい量の担体物質に結合した活性剤の化合物を0.5mg～5g含むことができる。服用単位の形態は、一般に約1mg～約500mgの活性成分を含んでいてもよい。

しかし、いずれかの特別な患者の特定の服用量レベルは、用いられる特定化合物の活性、年齢、体重、通常健康状態、性別、摂食、投与時間、投与方法、排出速度、薬剤の組合せ及び治療中の特定の疾患の選択性を含む様々な因子により

変化すると解される。

以下の実施例は、本発明を例証するものであるが、何らかの方法でその範囲を限定するものではない。以下の略用語を実施例で使用する：

DCM ジクロロメタン、

DMF ジメチルホルムアミド、

HOAt 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、

DIBAL ジイソブチルアルミニウム ハライド、

EDC N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩

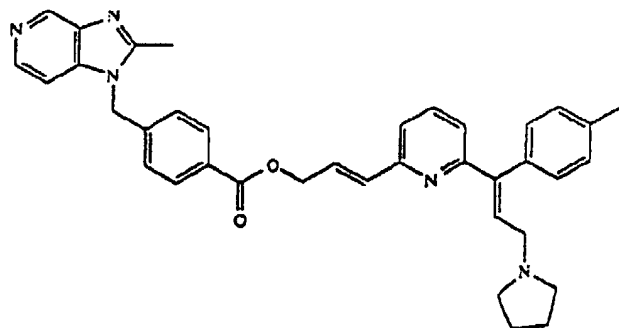
DMAP N,N-ジメチルアミノピリジン、

HCl 塩酸

無水硫酸マグネシウム及び硫酸ナトリウムは、乾燥剤として用いた。カラムクロマトグラフィーは、フラッシュグレードのシリカゲルで行った。¹H-NMR及び¹³C-NMRは、それぞれ250MHz及び62.5MHzのブルカーAC20分光計で、又はそれぞれ500MHz及び125.72MHzのブルカーAMX-500分光計で記録した。CDCl₃又はd₄-メタノール(MeOD)は溶媒及び内部参照として用い、スペクトルはTMSからδ ppmとして記録した。

実施例 1

4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]-ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸 3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]プロパ-2E-エニルエステル



(a) メチル-(E)-3-(6-[3-ピロリジン-1-イル- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル]-

ピリジン-2-イル)-アクリレート

(E)-3-(6-[3-ピロリジン-1-イル- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-アクリル酸(2.04g、5.9mmol)のメタノール溶液(50ml)を、濃HCl(10ml)で処理し、6日間室温で攪拌した。反応を炭酸水素ナトリウム塩の飽和溶液で中和し、溶媒を減圧下で除去した。DCMを残渣に加え、無機物の固体をろ過で除去した。ろ液を減圧下で濃縮し、メチル-(E)-3-(6-[3-

-ピロリジン-1-イル- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-アクリレートをピンク色の泡状物として得た(1.98g、93%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl₃), 7.70(1H, d, J=15.7Hz), 7.57(1H, t, J=7.7Hz), 7.30(1H, t, J=7.6Hz), 7.25(2H, d, J=8.3Hz), 7.17(1H, d, J=7.2Hz), 7.10(2H, dt, J=8.2, 1.8Hz), 6.96(1H, d, J=15.6Hz), 6.93(1H, d, J=7.9Hz), 3.83(3H, s), 3.65(2H, bs), 2.85(4H, bm), 2.41(3H, s) および 2.04(4H, bm)。

(b) 3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エン-1-オール

メチル-(E)-3-(6-[3-ピロリジン-1-イル- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-アクリレート(1.98g、5.47mmol)の乾燥THF溶液(100ml)を-78℃に冷却し、希ガス下でDIBAL溶液(トルエン中1M、16.4ml、16.4mmol)と処理した。-78℃で3時間攪拌後、より多量のDIBAL(11ml、11mmol)を加え、反応物を室温に温めた。24時間の全反応後に、水(0.5ml)で反応を停止した。反応混合物をDCMと水に分画した。水相を分離し、酸性化(20ml、1M HCl)し、DCMで抽出した。有機抽出物を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧濃縮して、3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エン-1-オールをオフホワイト色の固体として得た(1.69g、93%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl₃), 7.40(1H, t, J=7.9Hz), 7.19(2H, d, J=7.8Hz), 7.16(1H, t, J=7.3Hz), 7.08(1H, d, J=7.7Hz), 7.01(2H, d, J=7.9Hz), 6.96(1H, dt, J=15.7, 5.0Hz), 6.69(1H, d, J=15.7Hz), 6.66(1H, d, J=7.8Hz), 4.36(2H, dd, J=5.0, 1.4Hz), 3.58(2H, d, J=7.2Hz), 3.04(4H, bs), 2.36(3H, s) および 1.96(4H, bs); $^{13}\text{C-NMR}$; δ (CDCl₃), 155.8, 154.7, 146.6, 137.9, 136.9, 134.8, 133.8, 129.5, 129.4, 129.3, 129.1, 121.1, 120.8, 62.6,

53.0, 52.8, 29.6, 23.4, 23.4および21.2.

(c) 4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]プロ
 プ-2E-エニルエステル

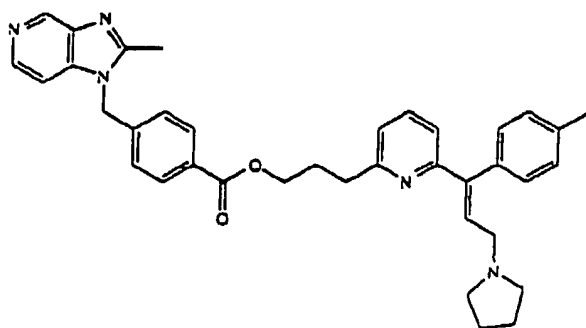
4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル) | ベンゾ酸ナトリウ
 ム塩(310mg、1.08mmol)、3-(6-[3-ピロリジノ-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニ
 ル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エン-1-オール(300mg、0.90mmol)及びEDC(275
 mg、1.44mmol)のDCM溶液(10ml)をDMAP(5mg)で処理し、96時間室温で撹拌した。

溶液を減圧濃縮して、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製した。生成
 物を5%メタノール/DCMで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせ、
 溶媒を除去し、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ
 酸3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-
 イル]プロパ-2E-エニルエステルを白色泡状物として得た(72mg、15%)。¹H-NM
 R; δ (CDCl₃), 9.03(1H, s), 8.37(1H, d, J=5.5Hz), 8.08(2H, d, J=8.4Hz), 7.44(1H, t, J
 =7.7Hz), 7.21(2H, d, J=7.9Hz), 7.20(1H, t, J=7.0Hz), 7.15(1H, d, J=5.8Hz), 7.13(2H
 , d, J=8.4Hz), 7.10(1H, d, J=9.0Hz), 7.07(2H, d, J=8.0Hz), 7.01(1H, dt, J=15.5, 6.0Hz
), 6.78(1H, d, J=15.7Hz), 6.71(1H, d, J=7.7Hz), 5.39(2H, s), 5.03(2H, d, J=1.4Hz), 3
 .30(2H, d, J=7.0Hz), 2.67(4H, brs), 2.60(3H, s), 2.40(3H, s)および1.82(4H, bs); ¹³
 C-NMR; δ (CDCl₃), 165.5, 157.1, 153.5, 153.4, 142.2, 142.0, 140.3, 139.9, 139.8, 13
 7.2, 136.8, 135.0, 132.9, 130.7, 130.3, 129.6, 129.2, 127.8, 126.2, 121.3, 120.5, 10
 4.8, 65.0, 54.4, 53.9, 47.1, 23.4, 21.3および14.0.

実施例 2

4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸3-[6-(3-ピロ
 リジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロ

パ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]プロパ-2E-エニルエステル



(a) メチル-3-(6-[3-ピロリジン-1-イル- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパノエート

水素化ホウ素ナトリウム (629mg、16.56mmol) とテルル (898mg、7.04mmol) を、1 時間 80℃ で希ガス下で脱気したエタノール (30ml) 中で加熱した。得られた懸濁液を室温に冷却し、脱気した塩化アンモニウムで、次いでメチル-(E)-3-(6-[3-ピロリジン-1-イル- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-アクリレート (1.0g、2.76mmol) のエタノール溶液 (10ml) で処理した。反応物を希ガス下で 18 時間室温で攪拌した。反応物を空気に開放し、2 時間攪拌し、次いで珪藻土のパッドでろ過した。ろ液を減圧濃縮して、ピンク色の固体を得た。その固体を DC M でトリチュレートした (x3)。合わせた洗浄物をろ過し、溶媒を減圧除去し、メチル-(E)-3-(6-[3-ピロリジン-1-イル- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパノエートをピンク色の泡状物として得た (1.084g、エチルエステルを少量含有)。¹H-NMR; δ (CDCl₃), 7.47(1H, t, J=7.6Hz), 7.26(2H, d, J=6.9Hz), 7.00(4H, m), 6.72(1H, d, J=7.2Hz), 3.78(2H, d, J=6.8Hz), 3.70(3H, s), 3.30(4H, bm), 3.18(2H, t, J=8.2Hz), 2.88(2H, t, J=7.2Hz), 2.45(3H, s) および 2.14(4H, bm)。

(b) (E)-3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパノール

メチル-(E)-3-(6-[3-ピロリジン-1-イル- {4-トリル} -プロプ-1-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパノエート (206mg、0.55mmol、メチルとエチルエステルの混合物) の THF 溶液 (5ml) を -78℃ に冷却し、希ガス下で DIBAL (トルエン中 1.0M 溶液 1.65ml、1.65mmol) で処理した。反応物を -78℃ で 4 時間攪拌し、室温に温め

た。反応を水(2ml)で停止し、生成物をDCMに抽出した(x3)。有機抽出物を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧濃縮して、(E)-3-(6-[3-ピロリジノ-1-{4-トリル}-プロプ-1-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパノールを淡褐色粘性物として得た(137mg、74%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 7.42(1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.20(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.09(2H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 6.98(2H, m), 6.73(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.18(2H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.97(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.52(4H, br), 2.39(3H, s), 2.00(2H, m) および 1.77(4H, br)。

(c) 4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸 3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]プロピルエステル

4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸ナトリウム塩(551mg、1.52mmol)、(E)-3-(6-[3-ピロリジノ-1-{4-トリル}-プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパノール(341mg、1.02mmol)及びN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドハイドロクロライド(311mg、1.62mmol)のDCM溶液(10ml)をジメチルアミノピリジ

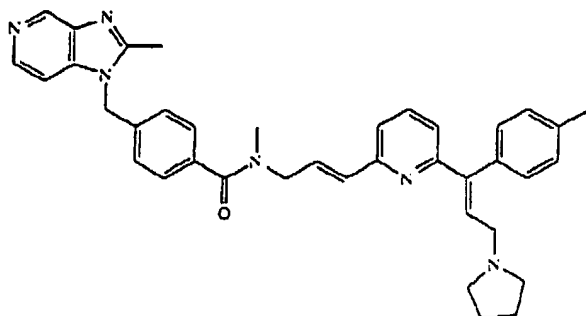
ン(5mg)で処理し、96時間室温で攪拌した。反応混合物をDCMと飽和二炭酸ナトリウム溶液に分画した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、10%メタノール/DCMで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせ、溶媒を除去して、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸 3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]プロピルエステルを白色泡状物として得た(138mg、23%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 9.00(1H, s), 8.33(1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.96(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.18(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.10(6H, m), 6.95(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.64(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 5.37(2H, s), 4.36(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.27(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.90(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.65(4H, m), 2.57(3H, s), 2.36(3H, s), 2.25(2H, m) および 1.78(4H, m); $^{13}\text{C-NMR}$; δ (CDCl_3), 165.8, 160.0, 156.9, 153.5, 142.1, 141.9, 140.3, 139.8, 139.7, 137.1, 136.5, 135.1, 130.5, 130.5, 130.4, 129.6, 129.2, 126.1, 121.2, 119.8, 104.8, 64.8, 54

.4, 53.8, 47.1, 34.6, 31.2, 28.0, 23.4, 21.2および14.0.

実施例 3

N-メチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-{3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]プロパ-2E-エニル}-ベンズアミド



(a) 3-(6-[3-ピロリジノ-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エナール

3-(6-[3-ピロリジノ-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エン-1-オール(1.00g、2.99mmol)のDCM溶液(20ml)を、二酸化マンガ(4g、46mmol)を滴加して処理した。反応混合物を3時間強く攪拌し、ガラスファイバーのパッドにろ過した。ろ液を減圧濃縮し、3-(6-[3-ピロリジノ-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エナールを褐色固体として得た(0.924g、93%)。¹H-NMR; δ (CDCl₃), 9.87(1H, d, J=9.5Hz), 7.55(1H, t, J=7.5Hz), 7.50(1H, d, J=15.5Hz), 7.33(1H, d, J=8.0Hz), 7.21(2H, d, J=8.5Hz), 7.18-7.13(2H, m), 7.08(2H, d, J=8.5Hz), 6.92(1H, d, J=9.5Hz), 3.27(2H, d, J=9.5Hz), 2.62-2.27(4H, m), 2.39(3H, s)および1.81-1.77(4H, m)。

(b) メチル-3-(6-[3-ピロリジノ-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル}-アミン

3-(6-[3-ピロリジノ-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エナール(230mg、0.69mmol)のDCM溶液(10ml)を硫酸マグネシウム(1.25g)とメチルアミン(THF中2M溶液 380 μ l、0.76mmol)で処理した。反応物を18℃で暗所で攪拌し、ろ過し、減圧濃縮して、イミンを褐色油状物として得た。残渣

を乾燥メタノール(10ml)で懸濁し、氷塩浴(ice-salt bath)で冷却し、希ガス下で水素化ホウ素ナトリウム(30.6mg、0.81mmol)と処理した。反応物を2時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣をDCM(10ml)中で採取し、ブラインで

洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、濃縮してメチル- {3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -アミンを褐色油状物として得た(208mg、87%)。¹H-NMR; δ (CDCl₃), 7.38(1H, t, J=8.5Hz), 7.17-7.16(3H, m), 7.09-7.04(3H, m), 6.90(1H, dt, J=16.0, 6.5Hz), 6.66(1H, d, J=7.5Hz), 6.61(1H, d, J=15.0Hz), 3.43(2H, d, J=5.5Hz), 3.18(2H, d, J=7.5Hz), 2.54-2.49(4H, m), 2.47(3H, s), 2.38(3H, s) および 1.77-1.73(4H, m)。

(c) N-メチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド

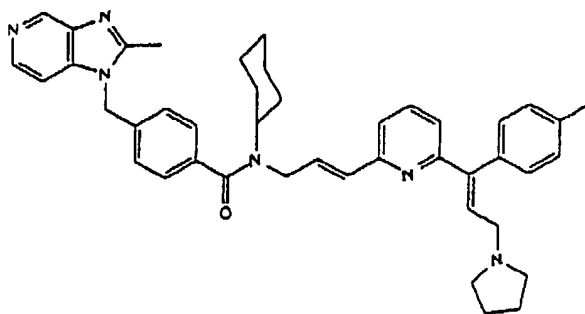
メチル- {3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -アミン(208mg、0.60mmol)、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル) ベンゾ酸ジヒドロクロライド塩(204mg、0.60mmol)、EDC(172mg、0.90mmol)、HOAt(10mg、0.07mmol)及びN-メチルモルホリン(132 μ l、1.20mmol)のDNF溶液(5ml)を96時間室温で攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMとブラインに分画した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去し、褐色泡状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中10~20%メタノールで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせ、溶媒を除去して、N-メチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミドを褐色泡状物として得た(222mg、62%)。

¹H-NMR; δ (CDCl₃), 9.02(1H, s), 8.37(1H, d, J=5.5Hz), 7.44(2H, d, J=8.1Hz), 7.42(1H, t, J=7.7Hz), 7.20(2H, d, J=7.8Hz), 7.17(2H, d, J=5.5Hz), 7.08(2H, d, J=7.9Hz), 7.08-7.00(3H, m), 6.80-6.52(3H, m), 5.34(2H, s), 4.35 および 4.03(2H, 2Xbs), 3.18(2H,

d, J=7.0Hz), 3.12および2.95(3H, 2Xbs), 2.59(3H, s), 2.51(4H, bs), 2.39(3H, s)および1.75(4H, bs); $^{13}\text{C-NMR}$; δ (CDCl_3), 157.6, 153.4, 153.1, 142.1, 142.0, 141.4, 140.3, 139.8, 131.7, 129.7, 129.1, 127.7, 126.2, 121.2, 120.4, 104.8, 54.9, 54.2, 53.2, 47.0, 33.5, 23.5, 21.2および14.0.

実施例 4

N-シクロヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-{3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]プロパ-2E-エニル}-ベンズアミド



(a) シクロヘキシル- {3-(6-[3-ピロリジノ-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)プロパ-2E-エニル}-アミン

3-(6-[3-ピロリジノ-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エナール(463mg, 1.34mmol)のDCM溶液(20ml)を、3 Åのモリキュラーシーブの活性化粉末(3g)とシクロヘキシルアミン(175 μ l, 1.53mmol)で処理した。

反応物を18時間攪拌、ろ過し、減圧濃縮して、イミンを褐色油状物として得た。残渣を乾燥メタノール(20ml)に懸濁し、氷塩浴で冷却し、希ガス下で水素化ホウ素ナトリウム(62mg, 1.64mmol)と処理した。反応物を2.5時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣をDCM(10ml)中で採取し、ブラインで洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、濃縮して、シクロヘキシル- {3-(6-[3-ピロリジノ-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)プロパ-2E-エニル}-アミンを褐色油状物として得た(530mg, 92%)。 $^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 7.40(1H, t, J

=8.0Hz), 7.22-7.17(3H,m), 7.12-7.07(3H,m), 6.92(1H,dt,J=15.0,6.0Hz), 6.68(1H,d,J=8.0Hz), 6.62(1H,d,J=16.0Hz), 3.49(2H,dd,J=6.5,0.5Hz), 3.18(2H,d,J=8.0Hz), 2.56-2.50(5H,m), 2.40(3H,s), 1.94(2H,bd,J=13.0Hz), 1.79-1.71(6H,m), 1.66-1.60(1H,m)および1.33-1.06(5H,m).

(b) N-シクロヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル-メチル)-N-[3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド

シクロヘキシル- [3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)プロプ-2E-エニル} -アミン(500mg、1.20mmol)、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-ベンゾ酸ナトリウム塩(348mg、1.20mmol)、EDC(246mg、1.81mmol)及びHOAt(15mg)のDCM溶液(15ml)を96時間室温で攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMとブラインに分画した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して、褐色泡状物を得た。生成物をシ

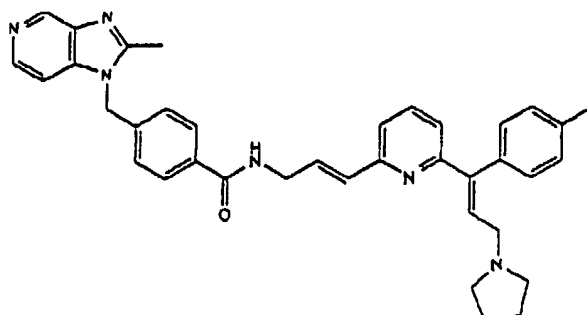
リカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中10~20%メタノールで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせて溶媒を除去し、N-シクロヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミドを褐色泡状物として得た(555mg、69%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 9.03(1H,s), 8.36(1H,d,J=5.3Hz), 7.40(1H,t,J=7.7Hz), 7.37(2H,d,J=7.9Hz), 7.19(2H,d,J=7.9Hz), 7.16-7.10(2H,m), 7.08(2H,d,J=7.9Hz), 7.10-6.85(3H,m), 6.85-6.20(3H,bm), 5.33(2H,s), 4.45-3.40(3H,bm), 3.22(2H,d,J=6.9Hz), 2.58(7H,bs), 2.38(3H,s), 1.90-1.70(8H,bm), 1.66-1.53(3H,m)および1.50-0.95(3H,bm); $^{13}\text{C-NMR}$; δ (CDCl_3), 157.4, 154.6, 153.5, 142.0, 141.4, 140.3, 139.8, 136.5, 133.7, 130.7, 130.4, 129.7, 129.0, 127.2, 126.4, 120.4, 119.5, 104.9, 54.8, 54.1, 47.1, 23.5, 21.2および14.0.

実施例 5

4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジ

ノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]プロプ-2E-エニル} -
ベンズアミド



(a) 3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-
プロプ-2E-エン-1-イルアセテート

3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル

]ーピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エン-1-オール(227mg、0.68mmol)のDCM溶液(3ml)に、ピリジン(110 μ l、1.36mmol)を希ガス下で加えた。塩化アセチル(72 μ l、1.02mmol)を加え、反応物を18時間室温で攪拌した。反応混合物をDCMとブラインに分画した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、真空濃縮して褐色油状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、5%メタノール/DCMで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせ、溶媒を除去して、3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エン-1-イルアセテートを褐色粘性物として得た(184mg、73%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 7.49(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.24(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.18-7.11(2H, m), 7.06(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.91-6.66(3H, m), 4.79(2H, dd, $J=5.4, 0.7\text{Hz}$), 3.72(2H, m), 3.20(4H, brn), 2.40(3H, s), 2.12(3H, s) および 2.11-2.02(4H, m)。

(b) {3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -アジド

3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エン-1-イルアセテート (136mg、0.365mmol)のTHF/水混合溶液(5:1、

5ml)を、アジ化ナトリウム (28mg、0.44mmol) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム炭(0)(17mg、0.015mmol)で処理した。反応物を18時間室温で攪拌した。溶媒を減圧除去し、暗褐色の残渣を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、5%メタノール/DCMで溶出した。生成物を含有するフラクション

を合わせて溶媒を減圧除去し、{3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル} -アジドを褐色粘性物として得た(110mg、85%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 7.67(1H,m), 7.56(1H,m), 7.40(2H,m), 7.24(2H,d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.19(1H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.10(2H,m), 6.91(1H,dt, $J=15.8, 6.6\text{Hz}$), 6.73(2H,m), 4.02(2H,d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.35(2H,m), 2.70(2H,m), 2.41(3H,s) および 1.82(4H,m)。

(c) {3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル} -アミン

{3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル} -アジド(154mg、0.43mmol)のメタノール溶液(10ml)を塩化スズ(II)(163mg、0.86mmol)で処理した。反応物はわずかに発熱し、暗色になった。1時間後に溶媒を減圧除去し、緑色の粘性物を得た。残渣を水酸化ナトリウム溶液(5M)で処理し、生成物をジエチルエーテルで抽出した(x4)。合わさった有機抽出物を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を除去して {3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル} -アミンを褐色粘性物として得た(77.5mg、54%)。 $^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 7.43(1H,t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.21(3H,m), 7.09(3H,m), 6.99(1H,dt, $J=16.3, 6.3\text{Hz}$), 6.69(1H,d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.61(1H,dt, $J=15.6, 1.4\text{Hz}$), 3.56(2H,dd, $J=5.8, 1.3\text{Hz}$), 3.21(2H,d, $J=9.6\text{Hz}$), 2.56(4H,m), 2.40(3H,s), 1.79(4H,s) および 1.71(2H,bs)。

(d) 4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-{3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エ

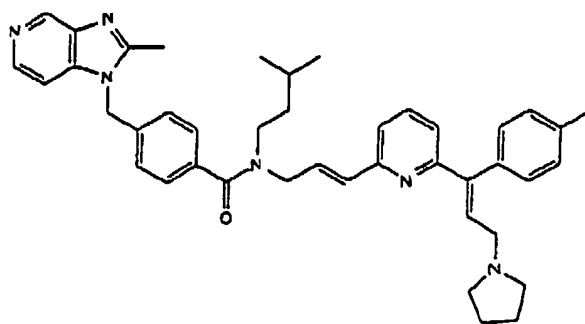
ニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル} -ベンズアミド

{3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -アミン(77.5mg, 0.23mmol)、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-ベンゾ酸ナトリウム塩(101mg, 0.28mmol)、EDC(54mg, 0.28mmol)及びHOAt(38mg, 0.28mmol)の混合物に、DMF(3ml)を加えた。N-メチルモルホリン(102 μ l, 0.93mmol)を加え、懸濁液を96時間室温で攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMと飽和二炭酸ナトリウム溶液に分画した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、褐色粘性物を減圧濃縮した。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、5~20%メタノール/DCMで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせ、溶媒を除去して4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-{3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル}-ベンズアミドを淡褐色のガラス状物として得た(33.6mg, 24%)。¹H-NMR; δ (MeOD), 8.84(1H, s), 8.29(1H, d, J=5.7Hz), 7.86(2H, d, J=8.3Hz), 7.52(1H, d, J=5.7Hz), 7.51(1H, t, J=7.8Hz), 7.22(5H, m), 7.04(2H, d, J=8.0Hz), 6.98(1H, t, J=7.0Hz), 6.84(1H, dt, J=15.8, 5.6Hz), 6.72(1H, d, J=8.0Hz), 6.66(1H, d, J=15.8Hz), 5.60(2H, s), 4.20(2H, dd, J=5.7, 1.2Hz), 3.24(2H, d, J=7.0Hz), 2.63(3H, s), 2.57(4H, m), 2.37(3H, s)および1.76(4H, m); ¹³C-NMR; δ (MeOD), 167.8, 157.2, 155.4, 154.5, 142.9, 141.0, 140.8, 139.7, 139.2, 139.1, 137.2, 136.8, 134.9, 134.0, 130.6, 130.6, 129.3, 129.3, 128.8, 128.8, 127.8, 127.7, 126.5, 120.7, 119.7, 106.0, 54.0, 53.5, 53.3, 46.5, 41.0, 22.7, 19.9, 19.8および12.4.

実施例 6

N-(3-メチル-but-1-イル)-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]

ピリジン-1-イルメチル)-N-{3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル}-ベンズアミド



(a) (3-メチル-but-1-イル)-[3-(6-[3-ピロリジノ-1- [4-トリル] -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル] -アミン

(E)-3-(6-[3-ピロリジノ-1- [4-トリル] -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エナール(345mg、1.04mmol)のDCM溶液(20ml)を、3 Åのモリキュラーシーブの活性粉末(2g)とイソアミルアミン(133 μ l、1.14mmol)で処理した。反応物を18時間攪拌し、ろ過し、減圧濃縮してイミンを褐色油状物として得た。残渣を乾燥メタノール(20ml)で再懸濁し、氷塩浴で冷却し、希ガス下で水素化ホウ素ナトリウム(39mg、1.04mmol)と処理した。反応物を2時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣をDCM中で採取し、飽和二炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、濃縮して(3-メチル-but-1-イル)-[3-(6-[3-ピロリジノ-1- [4-トリル] -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル] -アミンを橙色油状物として得た(388mg、92%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 7.42(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.20(3H, m), 7.10(3H, m), 6.93(1H, dt, $J=6.0, 3.3\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.63(1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.48(2H, dd, $J=6.2, 1.3\text{Hz}$), 3.18(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.69(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.53(4H, m), 2.40(3H, s), 1.77(5H, m), 1.65(2H, q, $J=6.8\text{Hz}$) および 0.92(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$)。

(b) N-(3-メチル-but-1-イル)-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-(6-[3-ピロリジノ-1- [4-トリル] -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル] -ベンズアミド

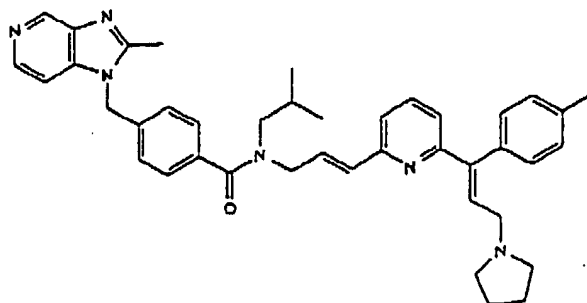
(3-メチル-but-1-イル)-[3-(6-[3-ピロリジノ-1- [4-トリル] -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル] -アミン(383mg、0.95mmol)、4-(1H

-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル-メチル} ベンゾ酸ジヒドロクロライド塩(323mg、0.95mmol)、EDC(274mg、1.43mmol)、N-メチルモルホリン(209 μ l、1.09mmol)及びHOAt(20mg)のDMF溶液(10ml)を96時間室温で撹拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMとブラインに分画した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色泡状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中10~15%メタノールで溶出した。生成物を含むフラクションを合わせ、溶媒を除去してN-(3-メチル-but-1-イル)-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-(6-[3-ピロリジノ-1-4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミドを淡褐色泡状物として得た(313mg、51%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 9.01(1H, s), 8.35(1H, d, J=5.7Hz), 7.51-7.42(3H, m), 7.27-7.05(10H, m), 6.82-6.73(2H, m), 5.37(2H, s), 4.34(1H, m), 4.05(1H, bs), 3.55(2H, d, J=5.9 Hz), 3.25(1H, m), 3.00(4H, m), 2.60(3H, s), 2.40(3H, s), 1.97(4H, bs), 1.57-1.40(4H, bm) 0.95(4H, d, J=5.5Hz) および 0.70(2H, m); $^{13}\text{C-NMR}$; δ (CDCl_3), 170.8, 156.1, 154.2, 153.5, 142.0, 141.8, 140.3, 139.8, 137.8, 137.0, 136.8, 136.5, 136.3, 136.0, 133.9, 132.3, 131.0, 130.0, 129.4, 129.3, 127.5, 127.4, 126.2, 121.4, 121.3, 121.0, 120.4, 104.9, 77.4, 53.7, 53.2, 53.0, 50.5, 47.0, 46.9, 46.2, 43.7, 37.3, 35.8, 26.2, 25.5, 23.4, 23.3, 22.5, 22.2, 21.2 および 14.0.

実施例 7

N-イソ-ブチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジノ-1-イル-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド



(a) イソ-ブチル- {3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)プロプ-2E-エニル} -アミン

3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エナール(369mg、1.11mmol)のDCM溶液(20ml)を、3 Åのモリキュラーシーブの活性粉末(2g)とイソブチルアミン(120 μ l、1.22mmol)で処理した。反応物を18時間攪拌し、ろ過し、減圧濃縮してイミンを褐色油状物と

して得た。残渣を乾燥メタノール(20ml)に再懸濁し、氷塩浴で冷却し、希ガス下で水素化ホウ素ナトリウム(40mg、1.00mmol)と処理した。反応物を2時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣をDCM(10ml)中で採取し、ブラインで洗浄した。有機物を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮してイソ-ブチル- {3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)プロプ-2E-エニル} -アミンを橙色油状物として得た(300mg、80%)。¹H-NMR; δ (CDCl₃), 7.38(1H, t, J=8.0Hz), 7.20-7.17(3H, m), 7.10-7.05(3H, m), 6.91(1H, dt, J=16.0, 6.5Hz), 6.67(1H, d, J=8.0Hz), 6.62(1H, d, J=14.0Hz), 3.45(2H, d, J=4.0Hz), 3.19(2H, d, J=7.5Hz), 2.57-2.52(4H, m), 2.48(2H, d, J=6.0Hz), 2.38(3H, s), 1.81-1.74(5H, m), 1.23(1H, s) および 0.92(6H, d, J=7.5Hz)。

(b) N-(イソ-ブチル)-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-{3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド

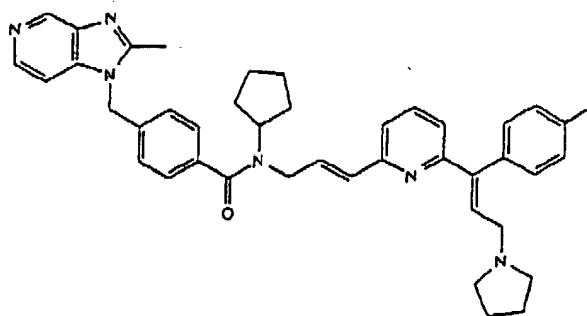
イソ-ブチル- {3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)プロプ-2E-エニル} -アミン(300mg、0.77mmol)、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-ベンゾ酸ジヒドロクロライド塩(262mg、0.77mmol)、EDC(221mg、1.16mmol)、N-メチルモルホリン(270 μ l、1.54mmol)及びHOAt(15mg)のDMF溶液(10ml)を96時間室温で攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMとブラインに分画した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色泡状物を得た。生成物をシリカゲルのカ

ラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中10~20%メタノールで溶出した。生成

物を含むフラクションを合わせ、溶媒を除去してN-(イソブチル)-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-{3-[6-(3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル} -ベンズアミドを淡褐色泡状物として得た(264mg、54%)。¹H-NMR; δ (CDCl₃), 9.03(1H, s), 8.38(1H, d, J=5.5Hz), 7.44(1H, t, J=7.8Hz), 7.41(2H, d, J=8.1Hz), 7.22-6.98(9H, m), 6.87-6.40(3H, m), 5.35(2H, s), 4.37(0.64H, d, J=5.2Hz), 4.05(1.36H, d, J=4.1Hz), 3.41(1.32H, d, J=7.5Hz), 3.19(2H, d, J=6.6Hz), 3.11(0.68H, d, J=7.0Hz), 2.60(3H, s), 2.53(4H, bs), 2.39(3H, s), 2.20-1.85(1H, m), 1.77(4H, bs), 0.97(4H, d, J=6.6Hz) および 0.94(2H, d, J=6.8Hz); ¹³C-NMR; δ (CDCl₃), 171.3, 157.5, 153.3, 142.1, 142.0, 140.3, 139.8, 137.0, 136.9, 136.6, 136.1, 135.2, 133.0, 131.5, 129.7, 129.3, 129.1, 128.9, 128.0, 127.4, 126.2, 121.1, 120.4, 104.8, 55.7, 54.7, 54.1, 51.8, 51.2, 47.0, 46.1, 26.6, 23.4, 21.2, 20.1, 19.8 および 14.0.

実施例 8

N-シクロペンチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-{3-[6-(3-ピロリジノ-1-イル-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]プロパ-2E-エニル} -ベンズアミド



(a) シクロペンチル- {3-[6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル]プロパ-2E-エニル}

-アミン

3-[6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エナール(340mg、1.02mmol)のDCM溶液(20ml)を、3 Åのモリキュラー

シーブの活性粉末(2g)とシクロペンチルアミン($111\mu\text{l}$, 1.12mmol)で処理した。反応物を18時間攪拌し、ろ過し、減圧濃縮してイミンを褐色油状物として得た。残渣を乾燥メタノール(20ml)に再懸濁し、氷塩浴で冷却し、希ガス下で水素化ホウ素ナトリウム(37mg, 0.98mmol)と処理した。反応物を2時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣をDCM中で採取し、飽和二炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、濃縮してシクロペンチル-3-(6-[3-ピロリジノ-1-[4-トリル]-プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル]-アミンを褐色油状物として得た(374mg, 95%)。 $^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 7.42 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.20 (3H, m), 7.09 (3H, m), 6.93 (1H, m), 6.68 (1H, d, $J=78\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 3.46 (2H, dd, $J=6.1, 1.3\text{Hz}$), 3.18 (3H, m), 2.53 (4H, m), 2.40 (3H, s), 1.89 (2H, m), 1.77 (4H, m), 1.71 (2H, m), 1.56 (2H, m) および 1.37 (2H, m)。

(b) N-シクロペンチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-(6-[3-ピロリジノ-1-[4-トリル]-プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル]-ベンズアミド

シクロペンチル-3-(6-[3-ピロリジノ-1-[4-トリル]-プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル]-アミン(370mg, 0.92mmol)、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]

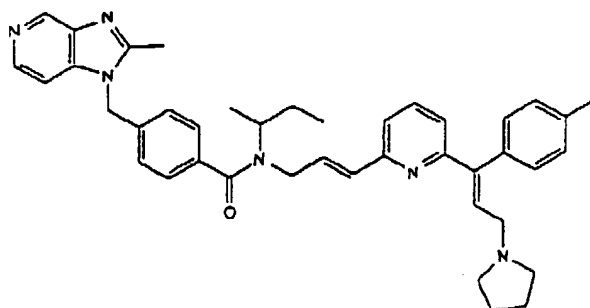
ピリジン-1-イルメチル)-ベンゾ酸ジヒドロクロライド塩(314mg, 0.92mmol)、E DC(265mg, 1.38mmol)、N-メチルモルホリン($202\mu\text{l}$, 1.82mmol)及びHOAt(20mg)のDMF溶液(10ml)を96時間室温で攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMと飽和二炭酸ナトリウム溶液に分画した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色泡状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィで精製し、DCM中10~15%メタノールで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせ、溶媒を除去してN-シクロペンチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-(6-[3-ピロリジノ-1-[4-トリル]-プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル]-ベンズアミドを褐色泡状物として得た(74mg, 12%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 9.03 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.42 (3H, m), 7.19-7.07 (9H, m)

, 6.74(3H, m), 5.35(2H, s), 4.16(2H, bs), 3.18(2H, d, J=7.0Hz), 2.60(3H, s), 2.52(4H, m), 2.39(3H, s), 2.23(1H, m)および1.75-1.50(12H, bm); $^{13}\text{C-NMR}$; δ (CDCl₃), 1574, 153.5, 142.0, 141.9, 141.4, 140.3, 139.8, 137.4, 136.5, 136.4, 136.0, 135.4, 131.4, 130.6, 129.7, 129.0, 127.4, 126.3, 120.7, 119.6, 104.8, 60.6, 54.8, 54.1, 47.0, 30.1, 29.6, 24.023, 4, 23.2, 21.2および14.0.

実施例 9

N-(R,S)-sec-ブチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-(E)-{3-[6-[3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル}-ベンズアミド



(a) (R,S)-sec-ブチル-3-[6-[3-ピロリジノ-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル}-アミン

3-[6-[3-ピロリジノ-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル(217mg, 0.653mmol)のDCM溶液(10ml)を、3 Åのモリキュラーシーブの活性粉末(1g)と(R,S)-sec-ブチルアミン(225 μ l, 2.16mmol)で処理した。反応物を36時間攪拌し、ろ過し、減圧濃縮してイミンを褐色油状物として得た。残渣を乾燥メタノール(20ml)に再懸濁し、氷塩浴で冷却し、希ガス下で水素化ホウ素ナトリウム(62mg, 1.64mmol)と処理した。反応物を2.5時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣をDCM(10ml)中で採取し、ブラインで洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮して(R,S)-sec-ブチル-3-[6-[3-ピロリジノ-1-{4-トリル}-プロパ-1E-

エニル]-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル}-アミンを橙色油状物として得た

(530mg, 92%)。 $^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 7.42(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.26–7.19(3H, m), 7.15–7.08(3H, m), 6.93(1H, dt, $J=15.7, 6.1\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.64(1H, dt, $J=15.9, 1.4\text{Hz}$), 3.58–3.41(2H, m), 3.19(2H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.77–2.64(1H, m), 2.57–2.52(4H, m), 2.41(3H, s), 1.82–1.76(4H, m), 1.64–1.49(1H, m), 1.47–1.33(1H, m), 1.28(1H, s), 1.09(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$) および 0.93(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。

(b) *N*-(*R,S*)-sec-ブチル-4-(1*H*-2-メチルイミダゾ[4,5-*c*]ピリジン-1-イルメチル)-*N*-{3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1*E*-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2*E*-エニル} -ベンズアミド

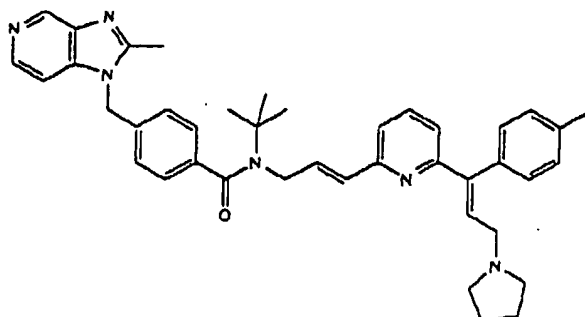
(*R,S*)-sec-ブチル- {3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1*E*-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2*E*-エニル} -アミン(225mg, 0.578mmol)、4-(1*H*-2-メチルイミダゾ[4,5-*c*]ピリジン-1-イルメチル) | ベンゾ酸ナトリウム塩(167mg, 0.578mmol)、EDC(166mg, 0.867mmol)及びHOAt(10mg)のDMF溶液(10ml)を96時間室温で攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMとブラインに分画した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色泡状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中10~50%メタノールで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせ、溶媒を除去して*N*-(*R,S*)-sec-ブチル-4-(1*H*-2-メチルイミダゾ[4,5-*c*]ピリジン-1-イルメチル)-*N*-{3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1*E*-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2*E*-エニル} -ベンズアミドを褐色泡状物として得た(218mg, 59%)。 $^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 9.01(1H, bs), 8.34(1H, bs), 7.39(1H, t,

$J=7.8\text{Hz}$), 7.37–7.34(2H, m), 7.20–6.29(12H, bm), 5.32(2H, s), 4.54–3.60(3H, bm), 3.16(2H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.57(3H, bs), 2.50(4H, bm), 2.36(3H, s), 1.73(4H, bm) および 1.70–0.68(8H, bm); $^{13}\text{C-NMR}$; δ (CDCl_3), 171.2, 170.9, 157.1, 154.0, 153.2, 152.9, 141.5, 141.3, 141.1, 139.9, 139.4, 137.7, 137.0, 136.4, 136.1, 135.7, 135.1, 131.6, 130.6, 130.3, 129.9, 129.3, 128.6, 127.0, 126.0, 120.3, 119.4, 119.1, 104.6, 56.2, 54.3, 53.7, 52.2, 47.2, 46.6, 41.8, 27.6, 26.9, 23.1, 20.8, 19.5, 18.0, 13.6 および 10.7

実施例 10

N-tert-ブチル-4-(1*H*-2-メチルイミダゾ[4,5-*c*]ピリジン-1-イルメチル)-*N*-{3-

[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル}-ベンズアミド



(a) tert-ブチル- {3-(6-[3-ピロリジノ-1-{4-トリル}-プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル}-アミン

3-(6-[3-ピロリジノ-1-{4-トリル}-プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル (323mg, 0.927mmol) の DCM 溶液 (20ml) を、3 Å のモリキュラーシープの活性粉末 (2g) と tert-ブチルアミン (350 μ l, 3.21mmol) で処理した。反応物を 1 週間攪拌し、ろ過し、減圧濃縮してイミンを褐色油状物として得た。残渣を乾燥メタノール (20ml) に再懸濁し、氷塩浴で冷却し、希ガス下で水素化ホウ素ナトリウム (35mg, 0.93mmol) と処理した。反応物を 2 時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣を DCM (10ml) 中で採取し、ブラインで洗浄した。有機物を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮して tert-ブチル- {3-(6-[3-ピロリジノ-1-{4-トリル}-プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル}-アミンを橙色油状物として得た (439mg, 粗生成物)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl₃), 7.40 (1H, t, J=7.5Hz), 7.24-7.16 (3H, m), 7.13-7.06 (3H, m), 6.94 (1H, dt, J=7.5, 6.6Hz), 6.70-6.60 (2H, m), 3.43 (2H, dd, J=5.5, 1.0Hz), 3.19 (2H, d, J=7.0Hz), 2.57-2.50 (4H, m), 2.39 (3H, s), 1.80-1.73 (4H, m) および 1.16 (9H, s)。

(b) N-tert-ブチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-{3-(6-[3-ピロリジノ-1-{4-トリル}-プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル}-ベンズアミド

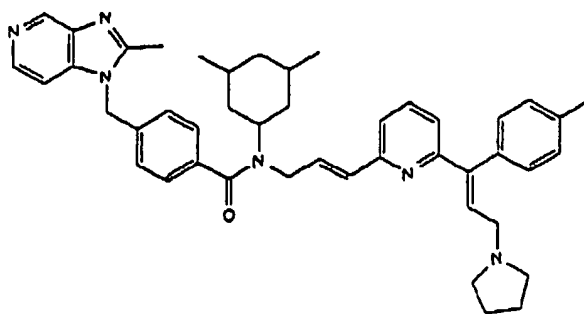
tert-ブチル- {3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -アミン(439mg、1.13mmol)、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-ベンゾ酸ナトリウム塩(326mg、1.13mmol)、EDC(324mg、1.69mmol)及びHOAt(15mg)のDMF溶液(10ml)を96時間室温で撹拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMとブラインに分画した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色泡状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中10~25%メタノールで溶出した。生成物を含むフラクションを合わせ、溶媒を除去してN-tert-ブチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-

-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミドを褐色油状物として得た(75mg、11%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 9.01(1H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.46(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.35(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.24-7.15(4H, m), 7.07(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.03-6.99(3H, m), 6.78-6.67(2H, m), 6.43(1H, bd, $J=15.8\text{Hz}$), 5.34(2H, s), 4.10(2H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 3.48(2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.90(4H, bs), 2.58(3H, s), 2.40(3H, s), 1.92(4H, bm) および 1.58(9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$; δ (CDCl_3), 172.7, 156.4, 153.7, 153.6, 142.0, 141.8, 140.3, 139.8, 139.3, 137.7, 137.0, 135.7, 133.3, 130.7, 129.4, 129.3, 126.9, 126.1, 121.2, 120.5, 104.9, 57.8, 53.9, 53.4, 49.2, 47.0, 28.7, 23.4, 21.2 および 14.0.

実施例 11

N-3,5-ジメチルシクロヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド



3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-
プロプ-2E-エナール (206mg, 0.62mmol) の

(b) N-3,5-ジメチルシクロヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド

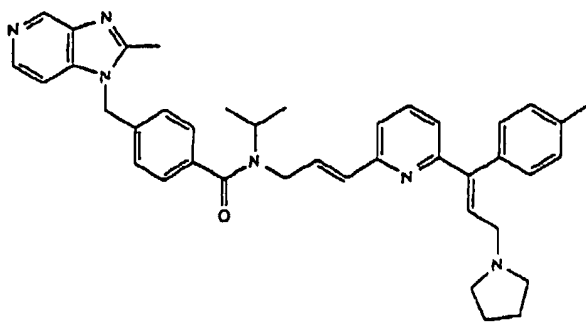
3,5-ジメチルシクロヘキシル-(E)-{3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロブ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロブ-2E-エニル} -アミン(50mg、0.11mmol)、4-(1H-2-メチル

イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル} ベンゾ酸ナトリウム塩(60g、0.20mmol)、EDC(33mg、0.17mmol)及びHOAt(5mg)のDMF溶液(10ml)を12日間室温で撹拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMとブラインに分画した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色油状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中10~25%メタノールで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせ、溶媒を除去してN-3,5-ジメチルシクロヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-{3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロブ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロブ-2E-エニル} -ベンズアミドを黄色油状物として得た(43mg、54%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 9.02(1H, s), 8.35(1H, bd, $J=4.5\text{Hz}$), 7.41(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.38(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.22-6.99(9H, m), 6.78(1H, dt, $J=15.6, 5.0\text{Hz}$), 6.69(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.56-6.33(1H, m), 5.34(2H, s), 4.50-4.10(1H, bm), 4.25(2H, bd, $J=3.6\text{Hz}$), 3.19(2H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.58(3H, s), 2.53(4H, bs), 2.39(3H, s), 2.10-1.60(5H, bm), 1.76(4H, bm), 1.34-1.21(2H, m), 0.95-0.66(1H, m) および 0.84(6H, bd, $J=6.3\text{Hz}$); $^{13}\text{C-NMR}$; δ (CDCl_3), 1574, 153.5, 142.1, 142.0, 141.6, 140.3, 139.8, 137.9, 136.9, 136.7, 135.9, 135.3, 129.7, 129.1, 127.4, 126.2, 120.8, 119.9, 104.9, 54.8, 54.1, 47.0, 36.9, 28.3, 23.5, 22.5, 21.3 および 14.0.

実施例 12

N-イソプロピル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-{3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロブ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロブ-2E-エニル} -ベンズアミド



3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-
プロプ-2E-エナール(415mg、1.25mmol)のDCM溶液(20ml)を、3 Åのモリキュラー
シーブの活性粉末(2g)とイソ-プロピルアミン(427 μ l、5.00mmol)で処理した。

¹H-NMR; δ (CDCl₃), 7.42(1H, t, J=7.7Hz), 7.23–6.88(7H, bm), 6.65(2H, m), 3.47(2H, d, J=4.9Hz), 3.19(2H, J=69Hz), 2.92(1H, m), 2.53(4H, m), 2.41(3H, s), 1.77(4H, m), 1.12(6H, d, J=6.3Hz).

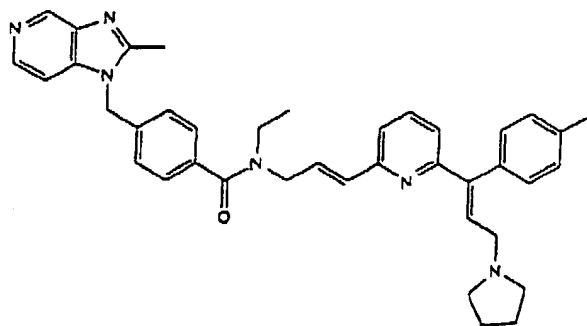
イソ-プロピル- {3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル]-ピ
リジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル} -アミン (405mg, 1.08mmol)、4-(1H-2-メチ
ルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)} ベンゾ酸ジヒドロクロライド塩 (36

7mg、1.08mmol)、EDC(311mg、1.62mmol)、N-メチルモルホリン(238 μ l、2.16mmol)及びHOAt(20mg)のDMF溶液(10ml)を8日間室温で攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMと飽和二炭酸ナトリウム溶液に分画した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色油状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中10~15%メタノールで溶出した。生成物を含むフラクションを合わせ、溶媒を除去してN-イソ-プロピル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-(6-[3-ピロリジノ-1-4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミドを淡褐色泡状物として得た(180mg、27%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD), 8.74(1H, s), 8.19(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.46(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.32-6.58(13H, bm), 5.49(2H, s), 4.15-3.94(3H, bm), 3.49(2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.87(4H, bs), 2.54(3H, s), 2.27(3H, s), 1.79(4H, m) および 1.21-1.11(6H, m); $^{13}\text{C-NMR}$; δ (MeOD), 173.1, 157.9, 156.8, 156.1, 147.0, 142.4, 142.2, 141.1, 140.5, 139.2, 138.6, 138.4, 137.9, 135.5, 133.0, 132.7, 132.3, 130.7, 130.5, 128.2, 128.1, 124.7, 122.4, 121.7, 107.5, 54.9, 54.8, 52.5, 47.9, 43.2, 24.0, 21.3, 20.5 および 13.9.

実施例 13

N-エチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-(6-(3-ピロリジノ-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド



(a) エチル-[3-(6-[3-ピロリジノ-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル]-アミン

3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エナール(449mg、1.35mmol)のDCM溶液(20ml)を、硫酸マグネシウム(2g)とエチルアミン(THF中2.0M溶液745 μ l、1.49mmol)で処理した。反応物を18時間攪拌し、ろ過し、減圧濃縮してイミンを褐色油状物として得た。残渣を乾燥メタノール(15ml)に再懸濁し、氷塩浴で冷却し、希ガス下で水素化ホウ素ナトリウム(50mg、1.32mmol)と処理した。反応物を2時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣をDCM中で採取し、飽和二炭酸ナトリウムで洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮してエチル- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニ

ル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -アミンを褐色油状物として得た(469mg、98%)。¹H-NMR; δ (CDCl₃), 7.42(1H, t, J=7.8Hz), 7.20(3H, m), 7.09(3H, m), 6.94(1H, dt, J=15.8, 6.0Hz), 6.66(2H, m), 3.49(2H, dd, J=6.1, 1.4Hz), 3.19(2H, d, J=7.0Hz), 2.74(2H, q, J=7.1Hz), 2.53(4H, bs), 2.40(3H, s), 1.77(4H, m) および 1.16(3H, t, J=7.1Hz)。

(b) N-エチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド

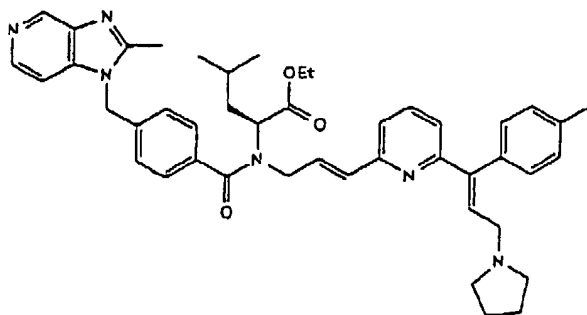
エチル- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -アミン(460mg、1.27mmol)、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル) ベンゾ酸ナトリウム塩(368mg、1.27mmol)、EDC(360mg、1.91mmol)、N-メチルモルホリン(279 μ l、2.54mmol)及びH₂O(20mg)のDMF溶液(15ml)を96時間室温で攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMと飽和二炭酸ナトリウム溶液に分画した。有機物を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色油状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中5~10%メタノールで溶出した。生成物を含むフラクションを合わせ、溶媒を除去してN-エチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -ベンズ

アミドを褐色粘性物として

得た(365mg、47%)。 $^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 9.02(1H, s), 8.37(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.45(3H, m), 7.24–7.17(4H, m), 7.07(5H, m), 6.75–6.49(3H, bm), 5.35(2H, s), 4.36(1H, bs), 4.04(1H, bs), 3.58(2H, m), 3.34(2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.72(4H, bs), 2.60(3H, s), 2.40(3H, s), 1.84(4H, bs) および 1.25–1.13(3H, bm); $^{13}\text{C-NMR}$; δ 170.8, 153.6, 142.1, 142.0, 139.9, 137.5, 137.0, 136.4, 134.8, 129.6, 129.4, 127.6, 121.3, 104.9, 77.3, 54.4, 53.8, 50.8, 47.1, 23.5, 21.3 および 14.1.

実施例 14

(S)-4-メチル-2-([4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-ベンゾイル]-3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-アミノ)-ペンタン酸エチルエステル



(a) (S)-4-メチル-1-[3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル]-アミノペンタン酸エチルエステル

3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エナール(420mg、1.26mmol)のDCM溶液(20ml)を、3 Åのモリキュラーシーブの粉末(2g)とL-ロイシン-エチルエステル(221mg、1.39mmol)で処理した。反応物を120時間攪拌し、ろ過し、減圧濃縮してイミンを褐色油状物として得た。残渣を乾燥メタノール(15ml)に再懸

濁し、氷塩浴で冷却し、希ガス下で水素化ホウ素ナトリウム(50mg、1.31mmol)と

処理した。反応物を2時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣をDCM中で採取し、飽和二炭酸ナトリウムで洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮して(S)-4-メチル-1-[3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル]-アミノペンタン酸エチルエステルを褐色油状物として得た(585mg、94%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl₃), 7.42(1H, t, J=7.8Hz), 7.23-7.06(6H, bm), 6.83-6.61(3H, m), 4.20(3H, m), 3.47-3.22(2H, m), 3.18(2H, d, J=6.9Hz), 2.52(4H, m), 2.41(3H, s), 1.77(4H, m), 1.51(1H, t, J=7.2Hz), 1.27(5H, m) および 0.97-0.90(6H, m)。

(b) (S)-4-メチル-2-([4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-ベンゾイル]-3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-アミノ)-ペンタン酸エチルエステル

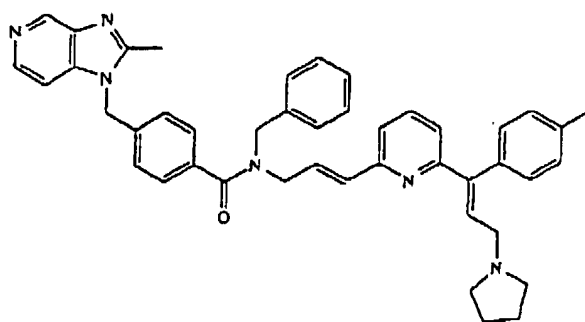
(S)-4-メチル-1-[3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル]-アミノペンタン酸エチルエステル(570mg、1.20mmol)、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-ベンゾ酸ジヒドロクロライド塩(408mg、1.20mmol)、EDC(345mg、1.80mmol)、N-メチルモルホリン(264 μ l、2.40mmol)及びHOAt(20mg)のDMF溶液(10ml)を8日間室温で攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMと飽和二炭酸ナトリウム溶液に分画した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除

去して褐色油状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中5~12%メタノールで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせ、溶媒を除去して(S)-4-メチル-2-([4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-ベンゾイル]-3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-アミノ)-ペンタン酸エチルエステルを褐色油状物として得た(58mg、8%)。 $^1\text{H-NMR}$: δ (MeOD), 8.65(1H, s), 8.08(1H, d, J=5.6Hz), 7.39(1H, t, J=7.7Hz), 7.33(1H, d, J=5.6Hz), 7.29(1H, d, J=7.7Hz), 7.25(1H, d, J=7.8Hz), 7.10-7.03(4H, m), 6.96(1H, d, J=7.9Hz), 6.90(1H, m), 6.82-6.74(1H, m), 6.70(1H, d, J=7.8Hz), 6.61(1H, d, J=7.6Hz), 6.52および6.48(1H, 2xs), 6.28(1H, d, J=15.6Hz), 5.42および5.39(2H, 2xs), 4.47および4.16(1H,

2xm), 3.96-3.91(4H,m), 3.95(1H,d,J=7.0Hz), 3.93(1H,d,J=7.0Hz), 2.92(2H,bs), 2.87(2H,bs), 2.44および2.43(3H,2xs), 2.19および2.17(3H,2xs), 1.82-1.70(4H,m), 1.61-1.53(2H,m), 1.08-1.00(4H,m), 0.76および0.74(4H,2xd,J=6.5Hz), 0.52(1H,d,J=6.3Hz)および0.39(1H,d,J=6.2Hz); $^{13}\text{C-NMR}$; δ (MeOD), 174.0, 172.6, 172.1, 158.0, 157.8, 156.8, 155.9, 155.2, 147.7, 147.5, 142.4, 141.1, 140.5, 139.3, 139.2, 139.1, 138.5, 127.2, 137.0, 135.4, 135.2, 133.8, 133.1, 131.4, 131.3, 130.6, 130.5, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 124.2, 123.5, 122.6, 121.9, 107.5, 62.9, 62.4, 61.6, 58.2, 54.7, 52.4, 48.0, 46.4, 39.2, 39.1, 26.3, 25.4, 24.0, 23.4, 22.9, 22.4, 22.0, 21.3, 14.6, 14.4および13.9.

実施例 15

N-ベンジル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド



(a) ベンジル-[3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル]-アミン

3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エナール(500mg, 1.50mmol)のDCM溶液(20ml)を、3 Åのモリキュラーシーブの粉末(2g)とベンジルアミン(181 μ l, 1.65mmol)で処理した。反応物を18時間攪拌し、ろ過し、減圧濃縮してイミンを油状物として得た。残渣を乾燥メタノール(15ml)に再懸濁し、氷塩浴で冷却し、希ガス下で水素化ホウ素ナトリウム(57mg, 1.49mmol)と処理した。反応物を2時間攪拌し、溶媒を減圧除去し

た。残渣をDCM中で採取し、飽和二炭酸ナトリウムで洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮してベンジル- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -アミンを褐色油状物として得た(658mg、~100%)。¹H-NMR; δ (CDCl₃), 7.46-7.20(14H, m), 6.99-6.91(1H, m), 3.88(2H, s), 3.52(2H, dd, J=56および1.3Hz), 3.20(2H, d, J=7.0Hz), 2.54(4H, bs), 2.41(2H, s)および1.78(4H, bs)。

(b) N-ベンジル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -アミノ)-ベンズアミド

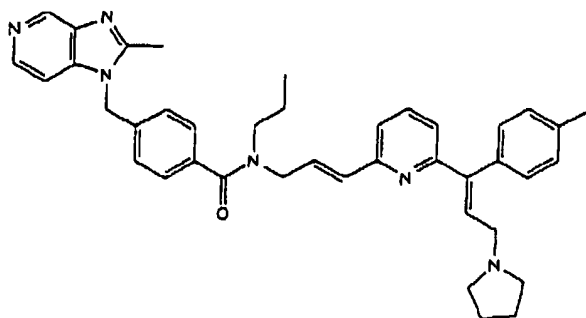
ベンジル-(E)- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -アミン(645mg、1.52mmol)、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-ベンズ酸ナトリウム塩(440mg、1.52mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(437mg、2.28mmol)及びHOAt(20mg)のDMF溶液(20ml)を48時間室温で攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMとブラインに分画した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色泡状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中5~10%メタノールで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせ、溶媒を除去して、N-ベンジル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミドを橙色粘性物として得た(245mg、24%)。¹H-NMR; δ (CDCl₃), 9.02(1H, s), 8.37(1H, d, J=5.6Hz), 7.49(3H, m), 7.36(4H, m), 7.22(5H, m), 7.09(5H, m), 6.74-6.49(3H, m), 5.37(2H, bs), 4.83(1H, m), 4.59(1H, m), 4.31(1H, m), 3.98(1H, m), 3.39(2H, m), 2.77(4H, m), 2.60(3H, s), 2.41(3H, s)および1.87(4H, m); ¹³C-NMR; δ (CDCl₃), 171.3, 156.8, 156.6, 154.1, 153.5, 153.3, 142.0,

141.8, 140.3, 139.7, 137.0, 136.8, 136.5, 136.3, 136.1, 134.5, 133.0, 131.8, 129.5, 129.3, 129.1, 128.9, 128.7, 128.3, 127.8, 127.6, 126.7, 126.3, 121.4, 121.2, 120.7,

120.2, 104.8, 54.2, 54.0, 53.6, 53.5, 51.9, 49.7, 47.6, 46.9, 46.4, 46.0, 29.6, 23.3, 21.2および14.0.

実施例 16

N-プロピル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド



(a) プロピル-[3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル]-アミン

3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エナール(500mg、1.50mmol)のDCM溶液(20ml)を、無水硫酸マグネシウム(2g)とプロピルアミン(136 μ l、1.65mmol)で処理した。反応物を18時間攪拌し、ろ過し、減圧濃縮してイミンを褐色油状物として得た。残渣を乾燥メタノール(15ml)に懸濁し、氷塩浴で冷却し、希ガス下で水素化ホウ素ナトリウム(5mg、1.45mmol)と処理した。反応物を2時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣をDCM中で採取し、飽和二炭酸ナトリウムで洗浄した。有機物を無

水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮してプロピル-[3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル]-アミンを褐色油状物として得た(542mg、96%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl₃), 7.42(1H, t, J=7.8Hz), 7.23-7.07(6H, m), 7.06-6.90(1H, m), 6.69(2H, m), 3.48(2H, dd, J=6.1および1.3Hz), 3.19(2H, d, J=7.0Hz), 2.66(2H, t, J=7.2Hz), 2.54(4H, bs), 2.41(3H, s), 1.80-1.75(4H, m), 1.63-1.49(2H, m), 0.96(3H, t, J=7.4

Hz).

(b) N-プロピル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド

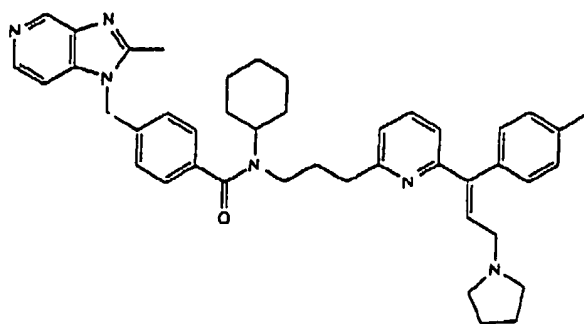
プロピル-[3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2-エニル]-アミン(530mg、1.41mmol)、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-ベンゾ酸ナトリウム塩(408mg、1.41mmol)、EDC(406mg、2.12mmol)及びHOAt(20mg)のDMF溶液(20ml)を48時間室温で攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMとブラインに分画した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色泡状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中5~10%メタノールで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせ、溶媒を除去してN-プロピル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル

-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミドを橙色泡状物として得た(308mg、35%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 9.02(1H, s), 8.38(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.45(3H, m), 7.24-7.06(9H, bm), 6.75-6.48(3H, bm), 5.36(2H, s), 4.36(1H, m), 4.05(1H, m), 3.52(1H, m), 3.38(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.23(1H, m), 2.77(4H, bs), 2.60(3H, s), 2.40(3H, s), 1.87(4H, bs), 1.69(2H, m), および 0.97-0.75(3H, m); $^{13}\text{C-NMR}$; δ (CDCl_3), 171.0, 156.9, 153.6, 142.0, 141.9, 140.3, 139.8, 137.4, 137.0, 136.8, 136.3, 134.6, 132.7, 131.4, 129.7, 129.5, 129.3, 127.7, 127.5, 126.3, 121.3, 121.2, 120.7, 120.1, 104.9, 54.3, 54.1, 53.7, 50.7, 50.3, 47.0, 46.9, 46.1, 23.4, 21.7, 21.2, 20.4, 14.0, 11.3 および 11.0.

実施例 17

N-シクロヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロピル]-ベンズアミド



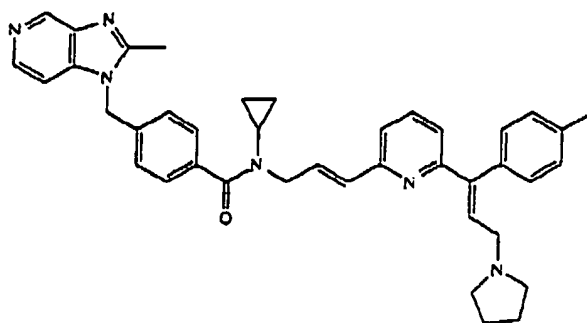
N-シクロヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル]-ベンズアミド(300mg、0.45mmol)のメタノール溶液(15ml)を、18時間水素気下でパラジウム触媒(30mg、10%炭)の存在下で強く攪拌した。触媒をろ過で除去し、溶媒を減圧除

去した。生成物をC-18シリカを用いる陽圧HPLCで精製し、85%メタノール、15% 0.01Mジアンモニウム水素化リン酸緩衝液で溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせ、溶媒を除去した。残渣をDCM中で採取し、飽和二炭酸ナトリウム溶液と水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮してN-シクロヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロピル]-ベンズアミドをオフホワイト色の泡状物として得た(58mg、19%)。¹H-NMR; δ (CDCl₃) .9.03(1H,s), 8.37(1H,bs), 7.44-7.38(4H,m), 7.34-7.02(8H,m), 6.66(1H,d,J=7.8Hz), 5.35(2H,s), 3.48-3.28(2H,bm), 3.18(2H,d,J=7.0Hz), 2.93-2.83(1H,bm), 2.63-0.88(14H,m), 2.60(3H,s), 2.58-2.52(4H,bm), 2.39(3H,s) および1.80-1.74(4H,bm); ¹³C-NMR; δ (CDCl₃) ,147.0,135.6,133.7,130.3,129.9,129.1,123.2,122.9,122.5,120.6,119.9,114.4,113.1,98.4,52.5,48.2,47.6,40.6,35.2,29.6,25.2,22.4,19.2,18.5,17.0,14.8および7.6.

実施例 18

N-シクロプロピル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-

イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド



(a) シクロプロピル- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル}-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル}-アミン

3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル}-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル (2.41mg, 0.73mmol) のDCM溶液(15ml)を、3 Åのモリキュラーシーブの粉末(2g)とシクロプロピルアミン(100 μ l, 1.44mmol) で処理した。反応物を18時間攪拌し、ろ過し、減圧濃縮してイミンを褐色油状物として得た。残渣を乾燥メタノール(10ml)に再懸濁し、氷塩浴で冷却し、希ガス下で水素化ホウ素ナトリウム (30mg, 0.73mmol) と処理した。反応物を2時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣をDCM中で採取し、飽和二炭酸ナトリウムで洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮してシクロプロピル- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル}-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル}-アミンを淡褐色油状物として得た(228mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 7.39(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.22-7.17(3H, m), 7.10-7.03(3H, m), 6.93(1H, dt, $J=15.6, 6.2\text{Hz}$), 6.66(1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.60(1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.52(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 3.17(2H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.56-2.47(4H, m), 2.38(3H, s), 2.28-2.20(1H, m), 1.78-1.71(4H, m), 0.50-0.36(4H, m).

(b) N-シクロプロピル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-{3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル}-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル}-ベンズアミド

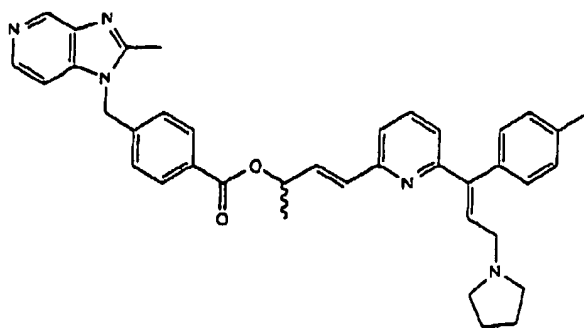
シクロプロピル- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル}-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル}-アミン

リル} -プロブ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロブ-2E-エニル} -アミン(228mg、0.61mmol)、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸ナトリウム塩(212mg、0.73mmol)、EDC(175mg、0.92mmol)及びHOAt(10mg)のDMF溶液(15ml)を120時間室温で攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMとブラインに分画した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色泡状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中10~25%メタノールで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせて溶媒を除去し、N-シクロプロピル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-{3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロブ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロブ-2E-エニル}-ベンズアミドを褐色泡状物として得た(174mg、46%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3)、9.00(1H, s), 8.34(1H, d, J=5.5Hz), 7.54(2H, d, J=7.8Hz), 7.44(1H, t, J=7.8Hz), 7.30-7.13(5H, m), 7.08(2H, d, J=7.8Hz), 7.05(2H, d, J=7.8Hz), 6.98-6.85(1H, m), 6.70(1H, d, J=7.8Hz), 6.70-6.62(1H, m), 5.35(2H, s), 4.33(2H, bs), 3.51(2H, d, J=7.2Hz), 3.00-2.88(5H, bm), 2.57(3H, s), 2.38(3H, s), 1.97-1.90(4H, m)および0.70-0.45(4H, bm); $^{13}\text{C-NMR}$; δ (CDCl_3)、155.9, 154.1, 153.3, 145.2, 141.8, 141.6, 140.1, 139.6, 137.5, 137.1, 136.1, 133.9, 131.7, 130.0, 129.2, 129.1, 128.0, 125.8, 123.4, 121.0, 120.4, 105.7, 53.0, 46.9, 23.2, 21.0, 13.9および9.8。

実施例 19

(R, S)-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロブ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]but-3E-エン-2-イルエステル



(a) 4-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-but-3E-エン-2-オール

3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エナール(1.41g、4.24mmol)の無水THFの -78°C の攪拌溶液(50ml)を、臭化メチルマグネシウム溶液(1.56ml、ジエチルエーテル中3.0M、4.67mmol)を滴加して処理した。反応混合物をゆっくり室温に温めた(～2時間)。反応を水(3ml)で停止し、減圧下でTHFを除去した。残渣を1M HCl中で採取し、次いで二炭酸ナトリウムの固体でpH8に塩基化した。生成物をエチルアセテートで抽出した(x3)。有機物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中5%メタノールで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせ、溶媒を除去して4-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-but-3E-エン-2-オールを淡褐色泡状物として得た(544mg、37%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 7.43(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.24-7.18(3H, m), 7.11-7.06(3H, m), 6.94(1H, da, $J=15.6$ および 5.8Hz), 6.71-6.64(2H, m), 4.60-4.55(1H, m), 3.23(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.58(4H, bs), 2.41(3H, s), 1.82-1.77(4H, m), 1.41(3H, d, $J=6.5\text{Hz}$)。

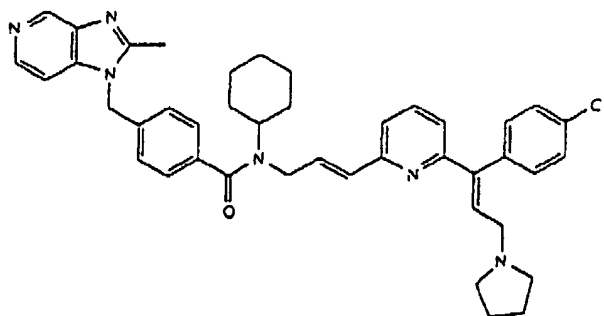
(b) (R,S)-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸4-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]but-3E-エン-2-イル-エステル

4-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-but-3-エン-2E-オール(510mg、1.46mmol)のDCM溶液(15ml)を4-(1H-2-メチ

ルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸ナトリウム塩(466mg、1.61mmol)、EDC(420mg、2.19mmol)及びDMAP(20mg)で処理した。反応混合物を室温で96時間攪拌した。反応混合物をDCMと飽和二炭酸ナトリウム溶液に分画した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、4%メタノール/DCMで溶出した。生成物を含むフラクションを合わせて溶媒を除去し、(R,S)-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸4-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- [4-トリル] -プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]but-3E-エン-2-イル-エステルをオフホワイト色の泡状物として得た(93mg、11%)。¹H-NMR; δ (CDCl₃), 9.04(1H, s), 8.38(1H, d, J=5.6Hz), 8.08(2H, d, J=8.3Hz), 7.43(1H, t, J=7.8Hz), 7.25-7.06(9H, m), 6.96(1H, dd, J=6.2, 15.6Hz), 6.71(2H, m), 5.83(1H, m), 5.40(2H, s), 3.27(2H, d, J=7.1Hz), 2.64(4H, bs), 2.60(3H, s), 2.40(3H, s), 1.81(4H, bs)および1.56(3H, d, J=6.6Hz); ¹³C-NMR; δ (CDCl₃), 159.8, 151.9, 148.4, 148.3, 137.2, 136.8, 136.6, 135.1, 134.6, 131.9, 131.5, 129.8, 127.9, 125.8, 125.4, 124.4, 124.0, 123.5, 121.0, 116.0, 115.4, 99.6, 66.2, 49.3, 48.7, 41.9, 18.2, 16.0, 15.2および6.8。

実施例 20

N-シクロヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- [4-クロロフェニル] -プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド



(a) 3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- [4-クロロフェニル] -プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エナール

3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-(4-クロロフェニル)-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エナールは、3-(6-[3-ピロリジノ-1-(4-トリル)-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エナール (実施例3a) の製造に用いたのと同様の化学的方法を用いて製造した。¹H-NMR; δ (CDCl₃), 9.79(1H, d, J=7.8, 2.0Hz), 7.75(1H, t, J=7.7Hz), 7.70-7.34(4H, m), 7.25-7.09(4H, m), 6.94(1H, d, J=7.8Hz), 3.17(2H, d, J=7.0Hz), 2.52(4H, bs), 1.83-1.72(4H, m).

(b) シクロヘキシル-3-(6-[3-ピロリジノ-1-(4-クロロフェニル)-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル}-アミン

3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-(4-クロロフェニル)-プロ

パ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エナール(252mg, 0.69mmol)のDCM溶液(15ml)を3 Åのモリキュラーシーブ活性粉末(2g)とシクロヘキシルアミン(75mg, 0.76mmol)で処理した。反応物を18時間攪拌、ろ過、減圧濃縮してイミンを褐色油状物として得た。残渣を乾燥メタノール(10ml)に再懸濁し、氷塩浴で冷却し、希ガス下で水素化ホウ素ナトリウム(25mg, 6.55mmol)と処理した。反応物を2.5時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣をDCM(10ml)中で採取し、ブラインで洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮してシクロヘキシル-3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-(4-クロロフェニル)-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル}-アミンを黄色油状物として得た(280mg, 96%)。¹H-NMR; δ (CDCl₃), 7.70-7.34(3H, m), 7.22-7.09(4H, m), 6.99-6.84(1H, m), 6.70-6.59(2H, m), 3.52(2H, dd, J=6.0および1.0Hz), 3.25(1H, m), 3.16(2H, d, J=7.0Hz), 2.54(4H, bs), 1.97-1.93(2H, m), 1.80-1.75(5H, m), 1.74-1.72(1H, m), 1.30-1.18(6H, m).

(c) N-シクロヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]-ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-(4-クロロフェニル)-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド

シクロヘキシル-3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-(4-p-クロロフェニル)-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル}-アミン(280mg, 0.66mmol)、4-(1H-2-メチ

实施例 21

Cc1ccc(cc1CN2C=NC3=C2C=CC=C3N)C(=O)N(C4CCOCC4)C/C=C/c5ccc(nc5)C(=C6C=CC=C(C=C6)CN7CCCC7)C8=CC=CC=C8

アルゴンブランケット下で乾燥メタノール(50ml)に懸濁したテトラヒドロピラ

ノン(1.0g、10.0mmol)、アンモニウムアセテート(7.69g、100.0mmol)、3 Åのモリキュラーシーブの粉末(2.5g)及び水素化シアノホウ素ナトリウム(1.25g、20.0mmol)の混合物を2時間還流し、室温に冷却した。懸濁液をろ過し、減圧濃縮した。残渣をDCMと水に分画した。有機相を1M HClで抽出した(x2)。合わせた抽出物を5M 水酸化ナトリウム溶液で塩基化し、DCMで抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮して4-アミノ-テトラヒドロピランを無色油状物として得た(120mg、12%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 3.95–3.86(2H,m), 3.38–3.27(2H,m), 2.85–2.73(1H,m), 1.79–1.67(2H,m), 1.40–1.24(2H,m)。

(b) 4-テトラヒドロピラニル- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロブ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロブ-2E-エニル} -アミン

3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロブ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロブ-2E-エナール(400mg、1.20mmol)のDCM(20ml)溶液を 3 Åのモリキュラーシーブの粉末

(3g)と4-アミノ-テトラヒドロピラン(200mg、2.0mmol)で処理した。反応物を18時間攪拌、ろ過、減圧濃縮してイミンを褐色油状物として得た。残渣を乾燥メタノール(15ml)に再懸濁し、氷塩浴で冷却し、希ガス下で水素化ホウ素ナトリウム(45mg、1.19mmol)と処理した。反応物を2時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣をDCM中で採取し、飽和二炭酸ナトリウムで洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮して4-テトラヒドロピラニル- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロブ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロブ-2E-エニル} -アミンを含む不純な混合物を褐色油状物として得、結合工程21(c)に精製をせずに用いた。

(c) N-4-テトラヒドロピラニル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロブ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロブ-2E-エニル} -ベンズアミド

4-テトラヒドロピラニル- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロブ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロブ-2E-エニル} -アミン (粗生成)、4-(1

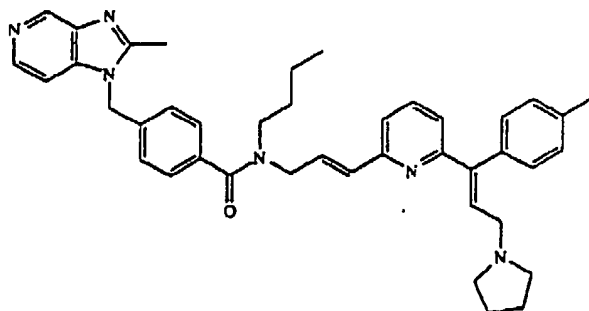
H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸ナトリウム塩(382mg、1.32mmol)、EDC(345mg、1.80mmol)及びHOAt(8mg)のDMF溶液(10ml)を室温で96時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMとブラインに分画した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色泡状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中10~

25%メタノールで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせて溶媒を除去し、N-4-テトラヒドロピラニル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミドを褐色泡状物として得た(145mg、16%)。

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3), 9.02(1H, s), 8.37(1H, s), 7.43(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.40(2H, bs), 7.22-6.39(8H, bm), 7.21(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.07(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.36(2H, bs), 4.70-3.14(9H, bm), 2.66(4H, bs), 2.59(3H, bs), 2.39(3H, s), 2.00-1.88(2H, m), 1.82(4H, bs) および 1.81-1.59(2H, m); $^{13}\text{C-NMR}$: δ (CDCl_3), 153.5, 148.1, 142.1, 142.0, 140.3, 139.8, 137.2, 136.8, 136.2, 134.9, 131.4, 129.6, 129.2, 127.3, 126.3, 121.1, 120.1, 104.8, 67.5, 54.5, 53.9, 47.0, 23.4, 21.2 および 14.0.

実施例 2 2

N-ブチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド



(a) ブチル-[3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル]-

ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル}-アミン

(E)-3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エナール(458mg、1.38mmol)

1)のDCM(20ml)溶液を無水硫酸マグネシウム(2g)及びブチルアミン(150 μ l、1.52mmol)で処理した。反応物を18時間攪拌、ろ過、減圧濃縮してイミンを褐色油状物として得た。残渣を乾燥メタノール(15ml)に再懸濁し、氷塩浴に冷却し、希ガス下で水素化ホウ素ナトリウム(53mg、1.39mmol)と処理した。反応物を2時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣をDCM中で採取し、飽和二炭酸ナトリウムで洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮してブチル- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル}-アミンを褐色油状物として得た(517mg、96%)。¹H-NMR; δ (CDCl₃), 7.42(1H, t, J=7.8Hz), 7.23-7.17(6H, m), 6.98-6.87(1H, m), 6.70-6.60(2H, m), 3.48(2H, dd, J=6.0および1.2Hz), 3.19(2H, d, J=7.0Hz), 2.69(2H, t, J=7.0Hz), 2.54(4H, bs), 2.41(3H, s), 1.80-1.75(4H, m), 1.59-1.45(2H, m), 1.42-1.26(2H, m), 0.94(3H, t, J=7.2Hz)。

(b) N-ブチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル}-ベンズアミド

ブチル- {3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル}-アミン(502mg、1.29mmol)、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸ナトリウム塩(411mg、1.42mmol)、

EDC(372mg、1.94mmol)及びHOAt(20mg)のDMF溶液(15ml)を室温で48時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCMとブ

ラインに分画した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧濃縮して褐色泡状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中5~10%で溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせて溶媒を除去し、N-ブチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-

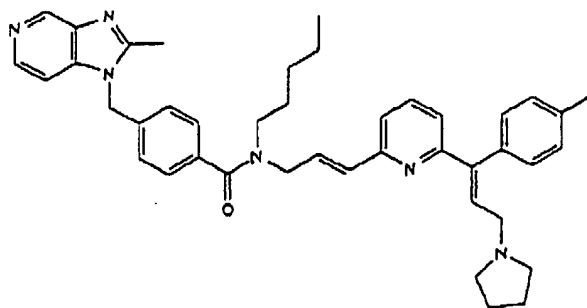
{3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル}-ベンズアミドを橙色泡状物として得た(413mg、50%)

。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 9.03(1H, s), 8.38(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.45(3H, m), 7.24-7.04(9H, m), 6.74(3H, bm), 5.36(2H, s), 4.35(0.8H, bs), 4.04(1.2H, s), 3.56(2H, m), 3.28(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.62(7H, m), 2.40(3H, s), 1.82(4H, bs) および 1.66-0.76(7H, bm); $^{13}\text{C-NMR}$; δ (CDCl_3), 170.9, 157.1, 153.5, 153.3, 142.7, 142.0, 141.9, 140.3, 139.8, 137.2, 136.9, 136.3, 134.9, 132.8, 131.5, 129.6, 129.2, 127.5, 126.3, 121.2, 120.5, 120.0, 104.9, 54.5, 53.9, 50.7, 48.4, 47.0, 46.1, 45.0, 30.5, 29.3, 23.4, 21.3, 20.2, 19.7, 14.0, 13.9 および 13.6.

実施例 23

N-ペンチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-{3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル}-ベンズアミド



(a) ペンチル- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリ

ル}-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル}-アミン

3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エナール(1.11g、3.34mmol)のDCM溶液(50ml)を無水硫酸マグネシウム(5g)及びペンチルアミド(465 μl 、4.01mmol)で処理した。反応物を18時間攪拌、ろ過、減圧濃縮してイミンを褐色油状物として得た。残渣を乾燥メタノール(15ml)に懸濁し、氷塩浴に冷却し、希ガス下で水素化ホウ素ナトリウム(133mg、3.51mmol)と処理した。反応物を2時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣

をDCM中で採取し、飽和二炭酸ナトリウムで洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮してペンチル- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -アミンを褐色油状物として得た(1.38g、94%)。アミンは、結合反応23(b)に直接用いた。

(b) N-ペンチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド

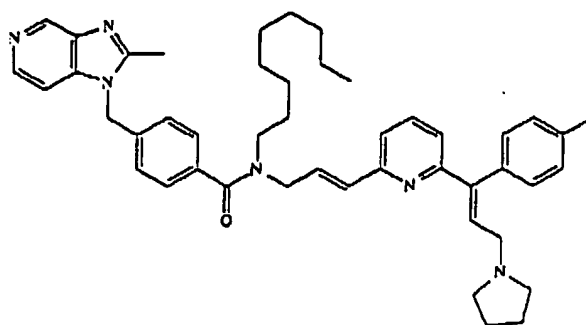
ペンチル- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル} -ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -アミン(1.28g、3.17mmol)、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸ナトリウム塩(1.26g、3

45mmol)、EDC(911mg、4.76mmol)及びHOAt(10mg)のDMF溶液(15ml)を室温で120時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCMとブラインに分画した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色粘性物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中10%メタノールで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせて溶媒を除去し、N-ペンチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミドを褐色泡状物として得た(589mg、28%)。¹H-NMR; δ (MeOD), 9.00(1H, s), 8.35(1H, d, J=5.5Hz), 7.45(3H, m), 7.11(9H, m), 6.56(3H, m), 5.33(2H, s), 4.33(0.8H, m), 4.02(1.2H, m), 3.51(0.8H, m), 6.23(3.2H, m), 2.57(7H, s), 2.37(3H, s), 1.77(4H, m) および 1.20(9H, m); ¹³C-NMR; δ (MeOD), 169.3, 154.8, 152.8, 150.8, 140.5, 138.4, 138.2, 137.2, 136.6, 134.7, 134.4, 133.7, 132.3, 129.5, 126.8, 126.3, 125.2, 124.7, 124.5, 124.2, 117.5, 117.4, 116.3, 103.5, 51.5, 50.9, 48.3, 46.4, 42.8, 26.3, 25.7, 25.2, 24.0, 20.2, 19.5, 19.0, 17d, 10.4 および 9.9.

実施例 2 4

N-ニル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プ

ロブ-2E-エニル| -ベンズアミド



(a) ノニル- [3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- [4-トリル] -プロブ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロブ-2E-エニル] -アミン

3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- [4-トリル] -プロブ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロブ-2E-エニル (319mg, 0.96mmol) の DCM 溶液 (15ml) を 3 Å のモリキュラーシーブの粉末 (1.5g) と ノニルアミン (211 μ l, 1.15mmol) で処理した。反応物を 18 時間攪拌、ろ過、減圧濃縮してイミンを黄色油状物として得た。残渣を乾燥メタノール (15ml) に再懸濁し、氷塩浴に冷却し、希ガス下で水素化ホウ素ナトリウム (36mg, 0.95mmol) と処理した。反応物を 2 時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣を DCM 中で採取し、飽和二炭酸ナトリウムで洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮してノニル- [3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- [4-トリル] -プロブ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロブ-2E-エニル] -アミンを褐色油状物として得た (462mg、過剰量のノニルアミンを含有)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 7.42 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.23-7.17 (3H, m), 7.13-7.06 (3H, m), 6.93 (1H, dt, $J=15.8, 6.1\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.48 (2H, dd, $J=6.1, 1.4\text{Hz}$), 3.19 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.68 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.57-2.49 (4H, m), 2.41 (3H, m), 1.81-1.75 (4H, m), 1.58-1.46 (2H, m), 1.36-1.22 (13H, m) および 0.89 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

(b) N-ノニル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- [4-トリル] -プロブ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロブ-2E-エニル] -ベンズアミド

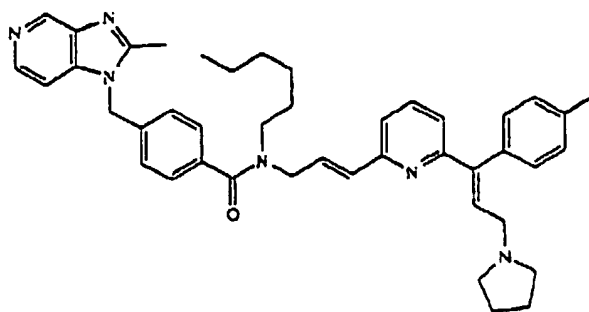
ノニル- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-
 ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -アミン(462mg、1.0mmol)、4-(1H-2-メチ
 ルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸ナトリウム塩(349mg、1.2mm
 ol)、EDC(288mg、1.5mmol)及びHOAt(10mg)のDMF溶液(10ml)を室温で96時間攪拌
 した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCMとブラインに分画した。有機物を硫酸
 マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色泡状物を得た。生成物を
 シリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中15~25%メタノールで
 溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせて溶媒を除去し、N-ノニル-
 -(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-(6-[3-ピロリジ
 ン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エ
 ニル} -ベンズアミドを褐色泡状物として得た(386mg、54%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 9.02(1H, s), 8.36(1H, d, J=5.5Hz), 7.47-7.40(3H, m), 7.25-6.97(
 9H, m), 6.88-6.44(3H, m), 5.35(2H, s), 4.40-4.26(0.8H, m), 4.08-3.99(1.2H, m), 3.6
 7-3.48(1.2H, m), 3.31(2H, d, J=7.0Hz), 3.30-3.18(0.8H, m), 2.76-2.60(4H, bm), 2.5
 8(3H, s), 2.39(3H, s), 1.89-1.76(4H, bm), 1.72-1.04(14H, m)および0.85(3H, t, J=6.
 6Hz); $^{13}\text{C-NMR}$; δ (CDCl_3), 170.8, 157.0, 153.4, 142.9, 142.0, 141.9, 140.3, 139.8, 1
 37.2, 136.9, 136.7, 136.2, 134.9, 132.7, 131.4, 129.6, 129.2, 127.5, 126.2, 121.2, 1
 20.5, 119.9, 104.8, 54.4, 53.8, 50.6, 48.6, 47.0, 46.0, 45.2, 31.7, 29.3, 29.1, 284, 2
 7.1, 26.9, 26.4, 23.4, 22.6, 21.2および14.0.

実施例 25

N-ヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-
 (3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル}

-プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド



(a) ヘキシル- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -アミン

3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エナール(1.11g、3.34mmol)のDCM溶液(50ml)を硫酸マグネシウム(5g)とヘキシルアミン(465 μ l、4.01mmol)で処理した。反応物を18時間攪拌、ろ過、減圧濃縮してイミンを緑色油状物として得た。残渣を乾燥メタノール(15ml)に再懸濁し、氷塩浴に冷却し、希ガス下で水素化ホウ素ナトリウム(131mg、3.47mmol)と処理した。反応物を2時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣をDCM中で採取し、飽和二炭酸ナトリウムで洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮してヘキシル- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -アミンを褐色油状物として得た(1.37g、~100%)。アミンは、結合反応25(b)に直接用いた。

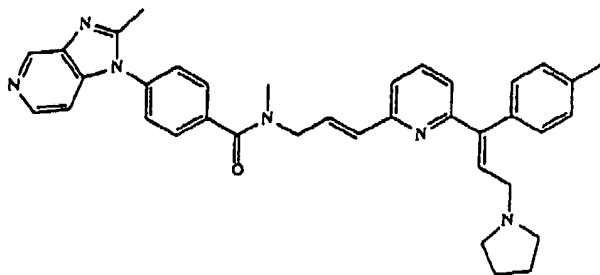
(b) N-ヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド

ヘキシル- {3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -アミン(1.37g、3.30mmol)、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸ナトリウム塩(1.31g、3.63mmol)、EDC(949mg、4.95mmol)及びHOAt(10mg)のDMF溶液(15ml)を室温で168時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCMとブラインに分画した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色泡状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中20%メタノールで

溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせて溶媒を除去し、N-ヘキシル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミドを褐色泡状物として得た(699mg、32%)。 $^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3) .9.02(1H,s), 8.36(1H,d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.41(3H,m), 7.19(4H,m), 7.06(5H,m), 6.75(2.5H,m), 6.70(0.5H,d, $J=3.0\text{Hz}$), 5.34(2H,bs), 4.34(0.8H,bd, $J=4.7\text{Hz}$), 4.01(1.2H,bd, $J=2.7\text{Hz}$), 3.52(0.8H,bt, $J=7.3\text{Hz}$), 3.21(1.2H,m), 3.17(2H,d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.58(3H,s), 2.51(4H,m), 2.38(3H,s), 1.75(4H,m), 1.65(1.2H,m), 1.51(0.8H,m), 1.20(6H,m) および 085(3H,m); $^{13}\text{C-NMR}$; δ (CDCl_3) ,170.8,157.5,153.5,153.2,142.1,142.0,141.4,140.3,139.8,136.9,136.9,136.6,136.2,135.4,135.3,133.0,131.6,130.7,129.7,129.3,129.1,127.6,127.5,126.2,121.1,120.9,120.3,119.7,54.8,54.2,50.2,48.5,47.0,46.0,45.0,31.6,31.1,28.3,27.1,26.6,26.1,23.5,22.6,22.4,21.3 および 14.0.

実施例 26

N-メチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド



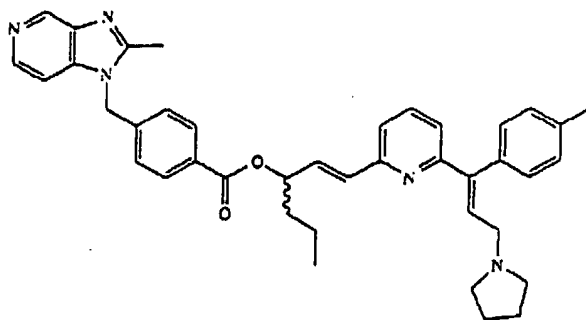
4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル) ベンゾ酸(W09214734号、500mg、1.98mmol)のDCM懸濁液(15ml)をEDC(380mg、1.98mmol)とHOBt(270mg、1.98mmol)で処理した。反応物を3時間室温で攪拌した。反応混合物をDCMとブラインに分画した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、真空濃縮して無色油状物を得た。油状物をDMF(10ml)中で採取し、メチル-3-(6-[3-ピロリジ

ン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロパ-2E-エニル]-アミン(250mg、0.72mmol)のDMF溶液(2ml)で処理し、18時間40℃で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCMとブラインに分画した。有機物を分離し、ブラインで洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色油状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中10~14%メタノールで溶出した。生成物を含有

するフラクションを合わせて溶媒を除去し、N-メチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミドを白色固体として得た(45mg、11%)。¹H-NMR; δ (CDCl₃), 9.02(1H, bs), 8.36(1H, bs), 7.77(2H, d, J=6.7Hz), 7.46-7.37(3H, m), 7.24-7.21(3H, m), 7.10-6.90(5H, m), 6.74-6.59(2H, m), 4.43(1H, bs), 4.20(1H, bs), 3.60(2H, bs), 3.16および3.14(3H, 2xs), 3.04(4H, bs), 2.55(3H, s), 2.39(3H, s)および1.98(4H, bs); ¹³C-NMR; δ (CDCl₃), 170.6, 155.8, 154.1, 152.9, 142.4, 141.7, 140.8, 139.7, 138.0, 137.1, 136.9, 136.0, 133.6, 132.7, 131.3, 129.5, 129.2, 128.7, 126.7, 121.6, 121.3, 120.7, 105.2, 53.7, 53.4, 53.1, 49.1, 37.4, 33.4, 23.2, 21.1および14.4.

実施例 27

(R,S)-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸(E)-1-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]hex-1-エン-3-イル-エステル



(a) 1-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル]-ピリジン-

2-イル)-hex-1E-エン-3-オール

3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エナール(925mg、2.7

8mmol)の-78℃での無水THF攪拌溶液(30ml)を、n-プロピル塩化マグネシウム溶液(1.53ml、ジエチルエーテル中2.0M、3.06mmol)を滴加して処理した。反応混合物をゆっくり室温に温めた(～2時間)。反応を水(3ml)で停止し、THFを減圧除去した。残渣を1M HCl中で採取し、次いで二炭酸ナトリウムの固体でpH8に塩基化した。生成物をエチルアセレートで抽出した(x3)。有機物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中5～8%メタノールで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせて溶媒を除去し、1-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-hex-1E-エン-3-オールを淡桃色の泡状物として得た(593mg、57%)。¹H-NMR; δ(CDCl₃), 7.44(1H, t, J=7.7Hz), 7.24-7.18(3H, m), 7.12-7.07(3H, m), 6.89(1H, dd, J=15.7, 6.2Hz), 6.68(2H, m), 4.38(1H, m), 3.35(2H, d, J=7.1Hz), 2.41(4H, bs), 1.86(3H, s), 1.71-1.61(2H, m), 1.58-1.42(2H, m), 1.47(3H, t, J=7.0Hz).

(b) (R,S)-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸1-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]hex-1E-エン-3-イルエステル

3-(6-[3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-hex-5E-エン-4-オール(300mg、0.80mmol)のDCM溶液(10ml)を、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸ナトリウム塩(255mg、

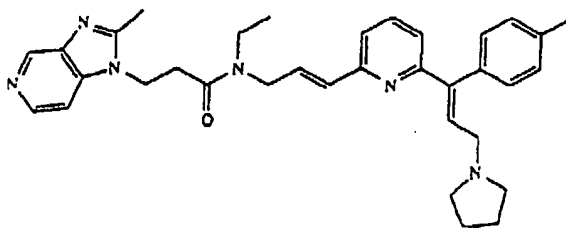
0.88mmol)、EDC(230mg、1.20mmol)とDMAP(20mg)で処理した。反応混合物を室温で96時間攪拌した。反応混合物をDCMと飽和二炭酸ナトリウム溶液に分画した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、5～15%メタノール/DCMで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせて溶媒を除去し、(R,S)-4-(1H-2-メチルイミダ

ゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸1-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]hex-1E-エン-3-イルエステルを褐色泡状物として得た(93mg、19%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3) .9.04(1H, s), .8.37(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), .8.07(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), .7.40(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), .7.27-7.02(9H, bm), .6.91(1H, dd, $J=6.7, 15.6\text{Hz}$), .6.68(2H, m), .5.72(1H, m), .5.39(2H, s), .3.18(2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), .2.59(3H, s), .2.52(4H, bs), .2.39(3H, s), .1.87(2H, m), .1.76(4H, bs), .1.47(2H, m) および .0.96(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$); $^{13}\text{C-NMR}$; δ (CDCl_3) ,165.1, 157.3, 153.6, 153.4, 142.1, 142.0, 141.6, 140.3, 139.8, 139.7, 136.9, 136.6, 135.4, 132.0, 131.8, 130.7, 130.6, 130.2, 129.7, 129.1, 126.1, 121.1, 120.5, 104.7, 75.0, 54.8, 54.1, 47.1, 36.6, 23.4, 21.2, 18.5, 14.0 および 13.8.

実施例 28

N-エチル-N-{3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-{4-トリル}-プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル}-3-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-プロピルアミド



(a) tert-ブチル-3-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン

-1-イル)-プロパノエート

4-クロロ-3-ニトロピリジン(2.94g、18.54mmol)及び β -アラニン-tert-ブチルエステルヒドロクロライド(5.05g、27.8mmol)のDMF溶液(30ml)を、トリエチルアミン(6.5ml、46.4mmol)で処理し、50時間室温で撹拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMと水に分画した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮して暗色油状物を得た。残渣をメタノール(50ml)に溶解し、パラジウム触媒(500mg、10%炭)で処理し、24時間水素気下で撹拌した。触媒をろ過で除去し、溶媒を減圧除去した。残渣を酢酸(50ml)と無水酢酸(50ml)の混合物に溶解

した。得られた溶液を28時間140℃に加熱し、冷却し、減圧濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中7%メタノールで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせて溶媒を除去し、tert-ブチル-3-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-プロパノエートを淡黄色油状物として得た(1.54g、32%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl₃), 8.98(1H, s), 8.42(1H, d, J=6.9Hz), 7.38(1H, d, J=6.7Hz), 4.41(2H, t, J=6.8Hz), 2.73(2H, t, J=6.7Hz), 2.70(3H, s), 1.35(9H, s).

(b) 3-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-プロピオン酸

tert-ブチル-3-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-プロパノエート(1.54g、5.9mmol)のトリフルオロ酢酸溶液(50ml)を一晩室温に放置した。反応混合物を減圧濃縮して

褐色粘性物を得た。エチルアセテートを添加して褐色固体として生じた3-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-プロピオン酸をろ過で回収した(1.08g、89%)。 $^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD), 9.15(1H, s), 8.56(1H, d, J=6.8Hz), 8.27(1H, d, J=6.9Hz), 4.70(2H, t, J=7.2Hz), 2.98(2H, t, J=7.3Hz), 2.84(3H, s).

(c) N-エチル-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -3-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-プロピルアミド

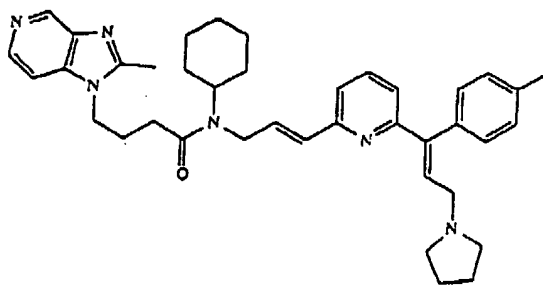
エチル- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -アミン(380mg、1.05mmol)、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)プロピオン酸(180mg、0.86mmol)、EDC(247mg、1.29mmol)及びHOAt(10mg)のDMF溶液(15ml)を96時間室温で撹拌した。溶媒を減圧除去して、残渣をDCMとブラインに分画した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色泡状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中10%メタノール及び1%トリエチルアミンで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせて溶媒を除去し、N-エチル-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -3-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-

イル)-プロピルアミドを得た (91mg、17%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD), 8.68(0.5H, s), 8.56(0.5H, s), 8.20(0.5H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.98(0.5H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.61(0.5H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.45(1.5H, m), 7.17(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.07(0.5H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.00(2H, m), 6.90(1.5H, m), 6.73(1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 6.51(1H, m), 6.36(0.4H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 6.12(0.6H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 4.48(2H, m), 4.02(2H, m), 3.52(2H, m), 3.24(2H, m), 2.93(6H, m), 2.64(1.1H, s), 2.60(1.9H, s), 2.28(3H, s), 1.82(4H, m) および $^13\text{C-NMR}$; δ (MeOD), 171.8, 171.5, 158.1, 157.9, 157.0, 157.0, 155.1, 147.1, 147.0, 142.0, 141.8, 141.5, 140.8, 140.7, 139.1, 138.4, 135.6, 132.8, 131.7, 131.2, 130.9, 130.7, 130.5, 124.8, 124.6, 122.6, 122.5, 121.7, 107.7, 54.8, 54.8, 54.6, 50.1, 48.0, 43.6, 42.8, 41.6, 41.5, 33.2, 33.0, 30.7, 24.1, 21.3, 14.2, 13.8 および 13.1.

実施例 29

N-シクロヘキシル-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-ブチルアミド



(a) エチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-ブタノエート

実施例28(a)に記載の方法に類似した方法を用いて、エチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-ブタノエート(688mg、75%)の製造に、エチル-4-アミノブチレート (3.0g、17.9mmol) を用いた。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 8.98(1H, s), 8.39(1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.15(4H, m), 2.65(3H, s), 2.37(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.11(2H, m), 1.25(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

(b) 4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-ブタン酸ナトリウム塩

エチル-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-ブタノエート(688mg、2.93mmol)のTHFと水(4:1、10ml)の混合物溶液を、水酸化ナトリウム水溶液(1.01M溶液3.04ml、3.07mmol)で処理した。反応物を18時間40℃で温め、溶媒を減圧除去して4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-ブタン酸ナトリウム塩を淡黄色固体として得た(680mg、96%)。¹H-NMR; δ (MeOD), 8.67(1H, d, J=0.9 Hz), 8.19(1H, d, J=5.8 Hz), 7.56(1H, dd, J=5.5, 0.9 Hz), 4.20(2H, t, J=74 Hz), 2.58(3H, s), 2.11(2H, t), 1.96(2H, s)。

(c) N-シクロヘキシル-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロップ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]プロップ-2E-エニル]-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-ブチルアミド

シクロヘキシル-[3-[6-[3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロップ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル]-プロップ-2E-エニル]-アミン(990mg、2.37mmol)、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-ブタン酸ナトリウム塩(680mg、2.82mmol)、EDC(681mg、3.60mmol)及びHOAt(10mg)のDMF溶

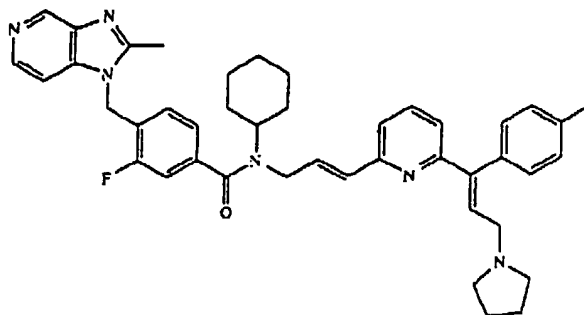
液(15ml)溶液を96時間室温で攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMとブラインに分画した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色泡状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中5%メタノール及び1%トリエチルアミンで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせて溶媒を除去し、N-シクロヘキシル-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロップ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]プロップ-2E-エニル]-3-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-ブチルアミドをオフホワイト色の泡状物として得た(297mg、19%)。

¹H-NMR; δ (CDCl₃), 8.67(0.5H, s), 8.61(0.5H, s), 8.15(0.5H, d, J=5.7 Hz), 8.11(0.5H, d, J=5.7 Hz), 7.43(2H, m), 7.10(3H, m), 6.94(2H, d, J=8.1 Hz), 6.85(0.5H, t, J=6.9 Hz), 6.60(3.5H, m), 4.26(1H, t, J=7.3 Hz), 4.17(1H, t, J=74 Hz), 4.01(2H, m), 3.13(2H, m), 2.51(8H, m), 2.25(3H, s), 2.01(2H, m) および 1.50(16H, m); ¹³C-NMR; δ (MeOD), 170.2, 169.2, 154.8, 152.7, 152.5, 152.1, 151.2, 140.4, 140.3, 138.0, 137.9, 136.9, 136

.4, 134.6, 134.4, 134.2, 132.4, 129.1, 129.0, 128.3, 126.8, 126.2, 125.4, 125.1, 118.2, 118.1, 117.3, 117.0, 103.4, 103.3, 54.6, 51.5, 50.8, 42.0, 40.5, 40.4, 40.4, 40.1, 28.7, 27.6, 27.3, 26.8, 26.4, 23.1, 22.9, 22.3, 22.0, 21.9, 21.2, 9.7および9.6.

実施例 30

N-シクロヘキシル-3-フルオロ-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド



(a) 3-フルオロ-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸ナトリウム塩

3-フルオロ-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸ナトリウム塩は、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸ナトリウム塩について文献に報告された方法と同様の化学的方法を用いて製造した。¹H-NMR; δ (MeOD), 8.71(1H, d, J=0.79Hz), 8.18(1H, d, J=5.8Hz), 7.62-7.53(2H, m), 7.43(1H, d, J=5.5Hz), 6.97(1H, t, J=7.7Hz), 5.49(2H, s), 2.56(3H, s).

(b) N-シクロヘキシル-3-フルオロ-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-ベンズアミド

シクロヘキシル-[3-[6-(3-ピロリジノ-1-[4-トリル]-プロパ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2E-エニル]-アミン(1.13g、2.72mmol)、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸ナトリウム塩(920mg、3.0mmol)、EDC(780mg、4.08mmol)及びHOAt(370mg、2.72mmol)のDMF溶液(15ml)を96時間室温で攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMとブラインに分画した。有

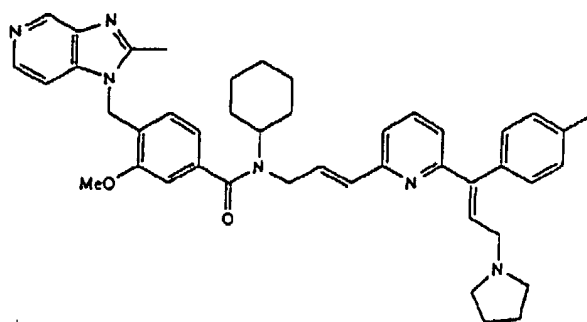
機物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色泡状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中5～15%メタノールで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせて溶媒を除去し、N-シクロヘキシル-3-フルオ

ロ-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-(6-[3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル]-ピリジン-2-イル)-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミドを淡褐色泡状物として得た(747mg、40%)。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3), 9.03(1H, s), 8.39(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.43(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.27-7.07(9H, m), 6.78(4H, m), 5.39(2H, s), 4.23(2.3H, m), 3.98(0.7H, m), 3.26(2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.64(7H, bs), 2.40(3H, s), 1.80(4H, bs) および 1.62-1.06(10H, bm); $^{13}\text{C-NMR}$; δ (CDCl_3), 161.8, 157.8, 157.1, 153.4, 142.0, 141.9, 140.1, 139.7, 136.9, 136.5, 135.0, 131.8, 131.3, 130.6, 129.6, 129.0, 128.2, 123.2, 123.0, 122.6, 120.8, 119.7, 114.5, 114.1, 104.7, 59.1, 54.9, 54.4, 53.8, 50.4, 47.2, 43.2, 41.3, 41.2, 31.8, 30.6, 25.6, 24.9, 23.4 および 13.8.

実施例 3 1

N-シクロヘキシル-3-メトキシ-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N-[3-[6-(3-ピロリジノ-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド



(a) 3-メトキシ-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンズ酸ナトリウム塩

3-メトキシ-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンズ酸

ナトリウム塩は、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸ナトリウム塩

について文献に報告された方法と同様の化学的方法を用いて製造した。¹H-NMR; δ (MeOD), 7.99(1H, d, J=0.8Hz), 7.45(1H, d, J=5.8Hz), 6.80(1H, d, J=1.3Hz), 6.73. 6.67(2H, m), 6.19(1H, d, J=7.8Hz), 4.06(3H, s), 3.03(3H, s).

(b) N-シクロヘキシル-3-メトキシ-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジン-1-イル-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミド

シクロヘキシル- {3-[6-(3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]プロプ-2E-エニル} -アミン(1.05g, 2.53mmol)、4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾ酸ナトリウム塩(890mg, 2.78mmol)、EDC(730mg, 3.80mmol)及びHOAt(340mg, 2.53mmol)のDMF溶液(15ml)を48時間室温で攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCMとブラインに分画した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧除去して褐色泡状物を得た。生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM中5~10%メタノールで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせて溶媒を除去し、N-シクロヘキシル-3-フルオロ-4-(1H-2-メチルイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)-N- {3-[6-(3-ピロリジノ-1- {4-トリル} -プロプ-1E-エニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2E-エニル} -ベンズアミドを淡褐色泡状物として得た(646mg, 37%)。

¹H-NMR; δ (CDCl₃), 9.00(1H, s), 8.34(1H, d,

J=5.5Hz), 7.42(1H, t, J=7.8Hz), 7.22-6.70(13H, m), 5.31(2H, bs), 4.23-3.56(6H, bm), 3.30(2H, d, J=62Hz), 2.67(4H, bs), 2.60(3H, s), 2.39(3H, s)および1.82-1.06(14H, m); 156.7, 153.9, 141.7, 140.5, 139.8, 137.2, 136.6, 134.8, 131.7, 131.2, 129.5, 129.2, 127.2, 124.0, 120.9, 119.9, 118.3, 109.1, 105.1, 55.5, 54.1, 53.6, 42.9, 32.0, 25.7, 23.4, 21.1および13.9.

薬理学的実施例 1

ヒーラ-S3細胞のヒスタミン-1レセプターへの $[^3\text{H}]$ -ピリラミン結合の阻害

ヒーラ-S3細胞（アリカントタイプカルチャーコレクション）のヒスタミン-1レセプターへの $[^3\text{H}]$ -ピリラミン結合の阻害は、同位体標識とろ過技術で測定した。緩衝液(25ml、0.5%ウシ血清アルブミン、0.1%アジ化ナトリウム、リン酸緩衝塩水(PBS))中の細胞懸濁液を、JOUAN CR 422遠心分離機で5分間1000rpmで遠心分離して回収し、緩衝液(25ml)に再懸濁して再度スピンのした。細胞をヘモサイトメーターを用いて計測し、緩衝液に再懸濁して最終濃度を 4.5×10^6 細胞 ml^{-1} にした。賦形剤（50% DMSO/緩衝液） $25 \mu\text{l}$ 又は試験化合物溶液（DMSOに溶解し、十分量のPBSで希釈して最終試験濃度を $1 \mu\text{M}$ にする） $25 \mu\text{l}$ 及び $[^3\text{H}]$ -ピリラミン $25 \mu\text{l}$ （アマーシャムインターナショナルにより提供、PBSで 3 nM に希釈）を含む各アッセイチューブに、ヒーラ-S3細胞懸濁液(1ml)を加えた。チューブを混合して30分間 37°C でインキュベートし、次いで2分間2000rpmで 4°C でスピンした。上清を除去して緩衝液で細胞を再懸濁した（2回繰り返す）。 1 M の水酸化ナトリウムと1%ドデシル硫酸ナトリウムが2:1の溶液 $300 \mu\text{l}$ に細胞を懸濁した。チューブを一

晩放置して内容物をシンチレーションバイアルに移し、オブティフェイズ(OPTIFLASE)MPシンチレーション液10mlで処理し（オブティフェイズMPは登録商標）、シンチレーションカウンターで放射活性を計測した。試験化合物の代わりにアステミゾール(Astemizole)($5 \times 10^{-5} \text{ M}$)を用いて、置換不可能な結合(NDB)を測定した。‘TB’としての賦形剤の対照サンプルからの全結合の計測と‘TBA’としてのアンタゴニストとの全結合の計測の定義により、特異的結合割合(%SB)は以下の等式から決定した。

$$\% \text{SB} = \frac{(\text{TBA} - \text{NDB})}{(\text{TB} - \text{NDB})} \times 100 \%$$

結果

実施例

$1 \mu\text{M}$ での特異的結合%

1

16

2	1 5
3	1 9
4	4 2
5	1 6
6	2 9
7	4 0
8	3 4
9	6 3
1 0	6 2
1 1	6 0
1 2	6 4
1 3	3 0
1 6	3 0
1 7	5 8
2 2	3 1
2 6	2 6

薬理学的実施例 2

PAF誘導血小板凝集の阻害

耳の周辺静脈を介する $18\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ のペントバルビトンナトリウムの静脈内投与で、オスのニュージールランドシロウサギ(3.0~3.5kg)を麻酔にかける。気管を摘出し、呼吸ポンプ(Harvard UK)につないで人工呼吸させる。頸動脈を摘出してカニューレを挿入し、動物から全血液を採取した。クエン酸三ナトリウム(3.8% w/v)を含むシリンジに全血液を回収し、クエン酸1部：血液9部の比率にした。

回収した血液を室温(21℃)で $180\times g$ で15分間遠心分離して、血小板に富んだ血漿(PRP)を調製した。次いで、残りの血液を室温で $1800\times g$ で10分間遠心分離し、血小板の少ない血漿(PPP)を得た。

PRPの血小板数は、テクニコン (Technicon) H1血球微分解析機(Bayer Diagnostics UK)を用いて測定し、PPPで調製して血漿 $1\mu\text{l}$ 当たりが500,000個の最終血

血小板数にした。これは、ウサギの通常の生理学的な血小板数である。回収したPRPは、使用前に30分間室温で平衡化した。

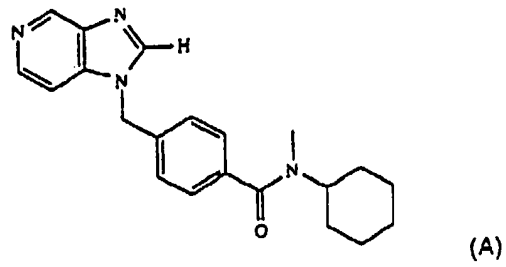
凝集研究は、以下のとおり4チャンネルの凝集計測機(aggregometer)(PAP-4C、BioData USA)を用いて行った。シリコン処理したキュベットにPRPの400 μ lのアリコートを入れ、凝集計測機の加熱ブロックで37℃で1～2分間インキュベートした。ベースライン(100%凝集)は、PPP(シリコン処理キュベット中500 μ l)を用いてセットした。凝集計測機の測定ウェルにPRPを入れ、攪拌棒を加えた。サンプルを1000rpmで攪拌した。機械を作動させて0%凝集レベルにセットした。試験化合物又は賦形剤(50 μ l)をPRPに加えたところ、ベースラインにはあらゆる作用が認められた。試験化合物又は賦形剤を加えてから3分後に、PAF(50 μ lのアリコートとして100ngml⁻¹)をPRPに加えた。PAFの添加からさらに4分後に凝集を測定し、さらに4分後の最大凝集を記録した。

試験化合物の異なる濃度の研究は、トリPLICATEで行った。データは、サンプルの0%凝集として示し、試験化合物のデータは賦形剤のデータと比較してPAFの誘導する凝集阻害%を得、これからIC₅₀値を測定した。

PAFは、最初のストック溶液(エタノール中10mgml⁻¹)からのBSA(0.25% w/v)を含む殺菌塩水(NaCl 0.9% w/v)でつくった。試験化合物は、1N HCl(v/v)の等モルを含む殺菌塩水又はDMSO中の1 $\times 10^{-3}$ Mストック溶液としてつくった。

この結果、以下のとおり比較化合物Aが含まれた。化合物Aは、EP-A-260613号(G.D.Searle)に記載のとおり製造されたが、本発明の一部ではない。比較結果から明らかのように、この発

明の化合物(全化合物は、H₂アンタゴニスト活性の可能なフラグメントを組み込まれている)は、化合物Aに対して改善されたPAFアンタゴニスト活性を示すことが認められる。



結果

実施例	PAF誘導血小板凝集 IC ₅₀ (nM)
1	2100
2	542
3	1480
4	167
5	2200
6	333
7	133
8	92
9	43
10	2010
11	176
12	58
13	238
16	130
17	315
22	62
化合物A	74000

薬理学的実施例3

ヒスタミンが誘導する麻酔にかけたギニアブタの気管支収縮

経口の胃管栄養法による試験化合物又は賦形剤の経口投与後に、オスのダンキ

ン-ハートレー (Dunkin-Hartley) ギニアブタ (350~400g) を、 60mgkg^{-1} のペントバルビトンナトリウム (Sagatal, May & Baker UK) を腹膜注射して麻酔にかけた。途中で首を切断して管にカニユーレを挿入し、小さな動物呼吸器 (Harvard, UK) につないだ。8~10mlの呼吸気量で1分当たり30呼吸の割合で動物を人工呼吸させたところ、呼吸回路の側部につないだ生理学的圧力の変換機 (P23XLタイプ、Spectramed USA) で測定されたとおりの15mmHgの作動していない管の膨張圧 (resting tracheal inflation pressure) を生じた。

頸静脈には、プロプラノロールの投与及びヒスタミンの注入用にカニユーレを挿入した。生理学的圧力の変換機 (P23XLタイプ、Spectramed USA) を介する動脈の血圧測定用に、頸動脈にカニユーレを挿入した。血圧と管の膨張圧を、サーマルアレイチャートレコーダー (TA4000タイプ、Gould Electronics UK) で記録した。

適切な平衡後に、プロプラノロール (静脈注射 1mgkg^{-1} 、皮下注射 3mgkg^{-1} Sigma Chemical Co. UK) を投与して、ヒスタミン投与後に生じるカテコールアミンの放出を阻害する。

試験化合物又は賦形剤の経口投与後1時間のタイムポイントで、ヒスタミン注入 (Perfuser securer FT, B. Braun Germanyタイプの灌流ポンプを用いる 10mlhr^{-1} 速度の $10\mu\text{gkg}^{-1}\text{min}^{-1}$) を開始した。管の膨張圧力及び薬剤処理した動物の血圧の変化は、賦形剤で処理した動物の変化と比較し、 ED_{50} 値を測定した。1匹の動物あたりに1服用量の試験化合物で試験した。

結果

実施例	$\text{ED}_{50}\text{mgkg}^{-1}$ (経口) 又は阻害%
3	0.40
4	0.85
13	1.00
16	10mg/kgで46%
20	1.00

薬理学的実施例4

PAFが誘導する麻酔にかけたギニアブタの気管支収縮

試験化合物又は賦形剤の経口投与後に、オスのダンキン-ハートレーギニアブタ(350~400g)を、 60mgkg^{-1} のペントバルビトンナトリウム(Sagatal, May & Baker UK)を腹膜注射して麻酔にかけた。途中で首を切断して管にカニユーレを挿入し、小さな動物呼吸器(Harvard, UK)につないだ。8~10mlの呼吸気量で1分当たり30呼吸の割合で動物を人工呼吸させたところ、呼吸回路の側部につないだ生理学的圧力の変換機(P23XLタイプ、Spectramed USA)で測定したとおり15mmHgの作動していない管の膨張圧を生じた。

頸静脈には、プロプラノロールの丸薬(bolus)投与及びその後のPAF丸薬の投与用にカニユーレを挿入した。生理学的圧力の変換機(P23XLタイプ、Spectramed USA)を介する動脈の血圧測定用に、頸動脈にカニユーレを挿入した。血圧と管の膨張圧は、サーマルレイチャートレコーダー(TA4000タイプ、Gould Electronics UK)で記録した。

PAF投与に対応して放出され得るカテコールアミンの気管支緩慢の活性化を妨げるために、PAFの前に10分間プロプラノロール(静脈注射 1mgkg^{-1} 、皮下注射 3mgkg^{-1} Sigma Chemical Co. UK)を投与した。試験化合物又は賦形剤の経口投与後1時間のタイムポイントで、PAF(100ngkg^{-1} 静脈注射、丸薬)を投与した。

管の膨張圧力及び薬剤処理した動物の血圧の変化は、賦形剤で処理した動物の変化と比較し、阻害割合を測定した。1匹の動物あたりに1服用量の試験化合物で試験した。

結果

実施例	ED ₅₀ mgkg^{-1} (経口)
3	5.8
4	1.55
13	2.55
16	1.55
20	4.20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Appl. No. PCT/GB 96/01849
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D471/04 A61K31/435 C07D213/36 //(C07D471/04, 235:00, 221:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 085 959 (WELLCOME) 17 August 1983 see claim 1; example 30 ---	1,19
A	US,A,4 621 094 (FINDLAY ET AL.) 4 November 1986 see claims 1,23 ---	1,19
A	WO,A,92 14734 (PFIZER) 3 September 1992 cited in the application see page 1, paragraph 1 - page 2, paragraph 1; claim 1 -----	1,19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
30 October 1996		6.11.96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 LV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/GB 96/ 01849

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ **Claims Nos.:**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 21 and 24 are directed to a method of treatment of (diagnostic method practised on) the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ **Claims Nos.:**
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ **Claims Nos.:**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/GB 96/01849

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-85959	17-08-83	AU-B- 555083	11-09-86
		AU-A- 1098283	11-08-83
		BG-A- 42185	15-10-87
		BG-A- 42003	15-09-87
		BG-A- 42004	15-09-87
		BG-A- 41821	14-08-87
		BG-A- 41822	14-08-87
		BG-A- 42005	15-09-87
		CA-A, C 1249830	07-02-89
		EP-A- 0249950	23-12-87
		GB-A, B 2114565	24-08-83
		HK-A- 25892	16-04-92
		JP-B- 1053671	15-11-89
		JP-C- 1569366	18-07-90
		JP-A- 58164557	29-09-83
		JP-A- 1301661	05-12-89
		JP-C- 1712835	27-11-92
		JP-B- 4000058	06-01-92
		JP-C- 1682454	31-07-92
		JP-B- 3048181	23-07-91
		JP-A- 63033343	13-02-88
		JP-A- 1079153	24-03-89
		JP-C- 1624497	18-11-91
		JP-B- 2051897	08-11-90
		SI-A- 8310221	31-10-95
		SU-A- 1436871	07-11-88
		SU-A- 1301312	30-03-87
		SU-A- 1416057	07-08-88
		SU-A- 1447280	23-12-88
		SU-A- 1516009	15-10-89
		US-A- 4501893	26-02-85
		US-A- 4562258	31-12-85
		US-A- 4650807	17-03-87
		US-A- 4657918	14-04-87

US-A-4621094	04-11-86	NONE	

WO-A-9214734	03-09-92	AT-T- 109482	15-08-94
		AU-B- 650322	16-06-94
		AU-A- 1168392	15-09-92

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No.

PC/68 96/01849

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9214734		BR-A- 9205615	17-05-94
		CA-A,C 2099381	14-08-92
		CN-A- 1064275	09-09-92
		CZ-B- 280504	14-02-96
		DE-D- 69200304	08-09-94
		DE-T- 69200304	08-12-94
		EP-A- 0572425	08-12-93
		ES-T- 2059212	01-11-94
		HU-A- 65947	29-08-94
		IE-B- 65125	04-10-95
		IL-A- 100087	19-01-96
		JP-B- 2506541	12-06-96
		JP-T- 6504992	09-06-94
		PL-B- 169304	28-06-96
		US-A- 5358953	25-10-94
		ZA-A- 9201005	12-08-93

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
A 61 K 31/00	6 1 1	A 61 K 31/00	6 1 1 C
	6 1 7		6 1 7
	6 2 7		6 2 7 A
	6 4 3		6 4 3 F

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, BR, CA, CN, CZ, DE, GB, GE, HU, IL, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, SG, SK, TR, UA, US

(72)発明者 ブラックウェル クリストファー マーク
イギリス国、オーエックス4 5エルワイ
オックスフォード、カウリー、ウォトリントン ロード(番地なし)ブリティッシュ
ユ バイオテック ファーマシューティカルズ リミテッド

(72)発明者 ランチベリー スティーブン
イギリス国、オーエックス4 5エルワイ
オックスフォード、カウリー、ウォトリントン ロード(番地なし)ブリティッシュ
ユ バイオテック ファーマシューティカルズ リミテッド

(72)発明者 ウイッターカー マーク
イギリス国、オーエックス4 5エルワイ
オックスフォード、カウリー、ウォトリントン ロード(番地なし)ブリティッシュ
ユ バイオテック ファーマシューティカルズ リミテッド